

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области»

Главный редактор
академик РАМН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 4, № 1, 2012

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

академик РАМН д.м.н. профессор
Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь

д.м.н. Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. Бабаченко И.В.

академик РАМН д.м.н. профессор
Беляков Н.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

член-кор. РАМН

д.м.н. профессор Жебрун А.Б.

д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)

академик РАМН

д.м.н. профессор Киселев О.И.

д.м.н. профессор Климко Н.Н.

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор Котив Б.Н.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.м.н. профессор Огарков П.И.

д.фарм.н. Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Сидоренко С.В.

д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.

д.м.н. профессор Усков А.Н.

д.м.н. профессор Харит С.М.

д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.

д.м.н. профессор Цыган В.Н.

д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.

д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)

д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)

член-кор. РАМН

д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)

академик РАМН

д.м.н. профессор Иванова В.В. (Санкт-Петербург)

д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)

д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)

академик РАМН

д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)

академик РАМН

д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)

д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)

д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)

д.м.н. профессор Мукомолов С.Л. (Санкт-Петербург)

д.м.н. профессор Мусабаяв Э.И. (Узбекистан)

академик РАМН

д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАМН

д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)

академик РАМН

д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)

профессор Прати Д. (Италия)

д.м.н. профессор Рахманова А.Г. (Санкт-Петербург)

академик РАМН

д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)

академик РАМН

д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)

д.м.н. профессор Сологуб Т.В. (Санкт-Петербург)

д.м.н. профессор Сыздыков М.С. (Казахстан)

д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)

академик РАМН

д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)

академик РАМН

д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)

иностранный член РАМН

профессор Франко де Роза (Италия)

к.м.н. доцент Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Lobzin Yu.V.

Executive secretary

M.D. Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)

M.D. Babachenko I.V.

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Belakov N.A.

C.M.S. docent Volzhanin V.M.

M.D. professor Voronin E.E.

corresponding member of the Russian Academy

of Medical Sciences M.D. professor Zhebrun A.B.

M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Kiselev O.I.

M.D. professor Klimko N.N.

M.D. professor Kovelenov A.Yu.

M.D. professor Kotiv B.N.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. professor Nechaev V.V.

M.D. professor Ogarkov P.I.

Pharm.D. Rudakova A.V.

M.D. professor Sidorenko S.V.

M.D. professor Skripchenko N.V.

M.D. professor Uskov A.N.

M.D. professor Harit S.M.

M.D. professor Zinserling V.A.

M.D. professor Tsygan V.N.

M.D. professor Esaulenko E.V.

M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Litova)

M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Ivanova V.V. (Saint-Petersburg)

M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)

M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

Lvov D.K. (Moscow)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)

professor Malov I.V. (Irkutsk)

M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)

M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)

M.D. professor Mukomolov S.L. (Saint-Petersburg)

M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)

M.D. professor Pawlotsky J.-M. (France)

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)

M.D. professor Prati D. (Italy)

M.D. professor Rachmanova A.G. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)

M.D. professor Sologub T.V. (Saint-Petersburg)

M.D. professor Sizdikov M.S. (Kazakhstan)

M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)

foreign member of the Russian Academy of Medical Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

C.M.S. docent Shirokova V.I. (Moscow)

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

«Журнал инфектологии» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516

Журнал входит в индекс научного цитирования www.elibrary.ru. Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru

СОДЕРЖАНИЕ

История

- Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, В.М. Волжанин*
85 лет научно-практической деятельности
НИИ детских инфекций 5

Эпидемиология

- А.А. Кузин, П.И. Огарков, И.М. Самохвалов*
Систематизация и дифференциация госпитальных
инфекций по эпидемиологическим и клиническим
признакам 13

Обзор

- М.К. Мамедов, А.Э. Дагашева, М.И. Михайлов*
Иммунокомпрометация лиц из групп с высоким
риском парентерального инфицирования вирусами
гепатитов В и С: механизмы формирования
и клинико-патогенетическое значение 19
- В.А. Цинзерлинг, Ю.В. Лобзин, В.Е. Карев*
Роль прижизненных и посмертных морфологических
исследований в практике врача-инфекциониста 23

Оригинальное исследование

- И.А. Ракитянская, Т.С. Рябова*
Роль Chlamydia Trachomatis почечной ткани
в патогенезе IgA-нефропатии с учетом возраста
больного 29
- В.Ф. Суховецкая, Е.А. Дондурей, В.П. Дринецкий,
А.А. Соминина, В.Г. Майорова, М.М. Писарева,
Т.М. Гудкова, И.В. Амосова, В.З. Кривицкая,
А.К. Голованова*
Лабораторная диагностика острых респираторных
вирусных инфекций в условиях эволюционной
изменчивости вирусов гриппа 36
- В.В. Иванова, Л.В. Говорова, А.В. Ербаская,
Г.Ф. Железникова*
Роль генетических факторов в развитии
и метаболического и иммунного ответа при острых
респираторных инфекциях с пневмониями в условиях
Крайнего Севера в различных этнических группах 42
- Л.И. Ратникова, Т.А. Дубовикова*
Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного
гемостаза у больных геморрагическими формами
рожи 53
- В.И. Кожокару, Ю.В. Лобзин, Д.И. Кожокару*
Интенсивная терапия тяжёлых осложнений гриппа ...58
- Х.Д. Перадзе, Е.В. Эсауленко, Е.Ю. Малинникова,
М.И. Михайлов*
Ретроспективный клинико-эпидемиологический
анализ случаев гепатита Е в Санкт-Петербурге 65

CONTENTS

History

- Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko, V.M. Volzhanin*
85 Years of scientific and practical activity of scientific and
research institute of children's infections 5

Epidemiology

- A.A. Kuzin, P.I. Ogarkov, I.M. Samokhvalov*
Sistemization and differentiation of hospital
infections on epidemiological and clinical signs 13

Review

- M.K. Mamedov, A.E. Dadasheva, M.I. Mikhailov*
Immunocompromentation of persons from groups
with high risk of parenteral contamination with hepatitis B
and C viruses: mechanisms of development and clinical
pathogenetical significance 19
- V.A. Zinserling, Yu.V. Lobzin, V.E. Karev*
Role of clinical and postmortem morphological
investigations in practice of infectionist 23

Original Research

- I.A. Rakityanskaya, T.S. Ryabova*
The role of Chlamydia Trachomatis in renal
tissue in the pathogenesis IGA-nephropathy
related to age 29
- V.F. Suhovetskaya, E.A. Dondurey, V.P. Drinevsky,
A.A. Sominina, V.G. Majorova, M.M. Pisareva,
T.M. Gudkova, I.V. Amosova, V.Z. Krivitskaya,
A.K. Golovanova*
Laboratory diagnostics acute respiratory virus
infections under evolutionary variability
influenza viruses 36
- V.V. Ivanova, L.V. Govorova, A.V. Erbasckaya,
G.F. Zheleznikova*
Role of genetic factors in the development of metabolic
and immune response in the cases of acute respiratory
infections complicated by pneumonia in the conditions
of the far north in various ethnic groups 42
- L.I. Ratnikova, T.A. Dubovikova*
Assessment of vascular-platelet hemostasis
in patients with hemorrhagic forms
of erysipelas 53
- V.I. Kozhokaru, Yu.V. Lobzin, D.I. Kozhokaru*
Intensive therapy of severe complications of influenza 58
- H.D. Peradze, E.V. Esaulenko, E.Y. Malinnikova,
M.I. Mihaylov*
A retrospective clinical and epidemiological analysis
of cases of hepatitis E in St. Petersburg 65

*И.В. Дармов, И.Ю. Чичерин, И.П. Погорельский,
И.А. Лундовских, Е.А. Дурнев*
Выживаемость микроорганизмов пробиотиков
в желудочно-кишечном тракте экспериментальных
животных.....68

*И.Ю. Чичерин, И.В. Дармов, И.П. Погорельский,
И.А. Лундовских²*
Микрофлора кишечника белых мышей и морских
свинок при экспериментальном антибиотико-
ассоциированном дисбактериозе и возможность
ее коррекции пребиотиком Стимбифид 75

Клинический случай

В.А. Анохин, Г.Р. Фаткуллина, Л.Б. Акчурина
Гемофагоцитарный синдром и герпес-вирусные
инфекции.....81

Хроника 85

Правила для авторов 91

*I.V. Darmov, I.Yu. Chicherin, I.P. Pogorelsky,
I.A. Lundovskikh, E.A. Durnev*
Survival of probiotic microorganisms
in the gastrointestinal tract of experimental animals.....68

*I.Yu. Chicherin, I.V. Darmov, I.P. Pogorelsky,
I.A. Lundovskikh*
Intestinal microflora of white mice and guinea pigs in
experimental antibiotic-associated dysbacteriosis
and the possibility of its correction with prebiotic
stimbifid 75

Clinical Case

V.A. Anokhin, G.R. Fatkullina, L.B. Akchurina
Hemophagocytic syndrome
and herpes virus infections.....81

Chronicle.....85

Instruction to autor 91

85 ЛЕТ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НИИ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ

Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, В.М. Волжанин

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

85 Years of scientific and practical activity of scientific and research institute of children's infections

Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko, V.M. Volzhanin

Scientific Research Institute of Children Infection Diseases FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. В статье представлены этапы исторического развития научно-исследовательского института детских инфекций с момента его основания в 1927 г. Отражены основные направления научно-практической деятельности. Определен приоритет учреждения и его роль в совершенствовании оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией. Описаны научные достижения, внедрение которых в практическое здравоохранение имеет социальное значение.

Ключевые слова: наука, институт, история, внедрение, медицинская помощь.

Abstract. The article represents the stages of historical development of Scientific and Research Institute of Children's Infections from the moment of its foundation in 1927. The basic directions of scientific and practical activities are reflected. The priority of the institution and its role in the improvement of medical aid rendering to children with an infectious pathology are defined. The scientific achievements the introduction of which into practical public health service has a social value are described.

Key words: science, institute, history, introduction, medical aid.

14 февраля 2012 г. исполняется 85 лет с момента основания Научно-исследовательского института детских инфекций. 14 февраля 1927 г. в Ленинграде на базе Первого пункта охраны здоровья детей и подростков был создан Научно-практический институт по охране здоровья детей и подростков. В 1940 г. институт был реорганизован в Научно-исследовательский педиатрический институт, а в 1961 г. — в Научно-исследовательский институт детских инфекций. Сегодня это Федеральное государственное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России». Так

же, как и в годы своего становления, институт является единственным научно-исследовательским учреждением подобного профиля. Приоритеты развития науки в институте на всех этапах его существования диктовала жизнь и государственная политика.

До своей «инфекционной» ориентации приоритетными направлениями научной деятельности были разработка гигиенических нормативов, организация службы охраны здоровья детей и подростков, системы рационального вскармливания, работы детской поликлиники, детских садов и рабочих мест школьников, изучение физиологии становления и развития условных рефлексов и физиологических функций организма ребенка, а также различных вариантов патологии детского возраста (поражение почек, сердца, нервной системы) при соматических заболеваниях. С 1961 г., когда детские инфекции стали основным предметом научной деятельности учреждения, НИИ детских инфекций насчитывает немало ярких страниц. В годы, когда в стране свирепствовала эпидемия полиомиелита, сотрудниками института отработана система обязательной регистрации и госпитализации заболевших полиомиелитом. Благодаря проводимым эпидемиологическим мероприятиям были выявлены не диагностируемые ранее стертые



Коллектив научных сотрудников. 1945 г.

и abortивные формы заболевания, представлявшие эпидемиологическую угрозу. Впервые в стране организованы специализированные детские ясли, сады, школы, санатории для больных с последствиями полиомиелита, что способствовало непрерывности лечения и более полному восстановлению неврологического дефицита. Сотрудники института являлись модераторами массовой прививочной кампании против полиомиелита, под руководством и при участии которых в Ленинграде была применена живая отечественная противополиомиелитная вакцина А.А. Смородинцева с целью массовой иммунизации. Затем ленинградский опыт был распространен по территории всей страны.

Центр по борьбе с гепатитами у детей также был организован на базе института профессором И.В. Гольцанд. Благодаря многолетним научным исследованиям установлены возрастные особенности и прогностические иммунологические параметры при вирусных гепатитах, определены причины развития хронического течения заболевания, отработана тактика лечения при коматозных состояниях, развившихся вследствие тяжелых форм гепатита. Большое внимание в институте всегда уделялось проблемам нейроинфекций. В профильном отделе, который в разные годы возглавляли Р.М. Пратусевич, затем М.А. Дадиомова, А.П. Зинченко, М.Н. Сорокина, разрабатывалась тактика ведения неотложных состояний, таких как дыхательная недостаточность при полиомиелите, отек мозга, судорожно-коматозный синдром, внутричерепная гипертензия при гнойных менингитах. Впервые в клинике применен способ ликвоторансфузии при коматозных состояниях, введение антибиотиков через резервуар Оммаи при затяжных менингитах, тактика этапной реабилитации реконвалесцентов нейроинфекций.

Давние и богатые традиции в институте имеет отдел вакцинопрофилактики и поствакцинальных осложнений, созданный в 1965 г. по инициативе профессора А.Л. Либова и В.Н. Бондарева, в котором в разное время руководили и работали Т.М. Торосов, Е.А. Лакоткина, Е.Т. Коссова.

Учеными института были разработаны меры профилактики осложнений оспенной вакцинации для детей с отягощенным анамнезом, в том числе применение донорского противооспенного иммуноглобулина в зависимости от характера и тяжести осложнений. Отделом была определена и внедрена одна из перспективных форм совершенствования массовой подготовки педиатров по вопросам иммунопрофилактики — проведение региональных и зональных семинаров-совещаний на различных территориях РСФСР, постоянно действующая школа иммунологов, компьютерная программа «Управление иммунизацией в детской поликлинике».

Отдел спецпрофилактики под руководством профессора Е.А. Лакоткиной явился инициатором создания в РФ кабинетов иммунопрофилактики, без которых немыслима работа в настоящее время. Изучение функциональных особенностей детского организма при инфекционной патологии, отработка научных основ организации борьбы с детскими инфекциями и их профилактика были основным приоритетом научных исследований в отделе респираторно-вирусных инфекций (руководители Е.А. Сиротенко, К.И. Якиманская, В.В. Иванова, Г.П. Курбатова, О.В. Родионова), острых кишечных инфекций (руководители И.Л. Гусарская, затем З.Н. Орлова, Г.И. Осипова, О.В. Тихомирова).

В институте совершенствовались методы диагностики бронхолегочных осложнений ОРВИ, терапевтическая тактика с акцентом на дифференцированное применение иммуномодуляторов (янтарнокислого натрия, левамизола, продигозана и др.) в комплексном лечении детей и прежде всего при ОРВИ (В.В. Иванова, 1975—1985 гг.).

С 1976 по 2008 г. институт возглавляла член-корреспондент РАМН профессор В.В. Иванова, под руководством которой институт приобрел широкую известность не только в нашей стране, но и за рубежом как инициатор приоритетных научных исследований по инфекционной патологии у детей. Наряду с непрерывным совершенствованием и расширением клинической базы института, которая постепенно достигла 325 коек, происходило трансформирование восьми отделений с учетом актуальных инфекций в городе и стране, открылось специализированное реанимационное отделение. Углубленно изучались гастроэнтерологические



Три директора — А.Л. Либов, В.Н. Бондарев и Г.А. Тимофеева в президиуме всероссийской научно-практической конференции «Профилактическая вакцинация и ее влияние на детский организм». 1975 г.

проблемы, патогенетические механизмы формирования важнейших нозологических форм кишечных инфекций, факторы неспецифической резистентности детского организма, гуморального и местного иммунитета при различных инфекционных заболеваниях. Для выполнения мультидисциплинарных исследований в институте были организованы консультативное поликлиническое отделение, вирусологическая, биохимическая, иммунологическая, бактериологическая и патоморфологическая лаборатории, лаборатория функциональной диагностики, виварий, отдел научно-медицинской информации. В 1980–1990-е гг. актуальны были исследования, посвященные совершенствованию диагностики и лечения ряда распространенных инфекций. Сотрудниками института были разработаны методы экспрессной диагностики энтеровирусной, дифтерийной, коклюшной, гемофильной, клещевой, шигеллезной, паротитно-вирусной, Эпштейна–Барр, ротавирусной и оппортунистических инфекций, вирусных гепатитов. Были отработаны и внедрены в работу практического здравоохранения новые методические подходы к лечению острых нейроинфекций, различных капельных и кишечных инфекций, вирусных гепатитов, такие как эндолимфатическое введение лекарственных препаратов, дифференцированное применение экстракорпоральных методов детоксикации, иммунобиологических, гормональных, антибактериальных и противовирусных препаратов, интерферона и его индукторов. Внедрение данных технологий позволило не только добиться снижения летальности при некоторых заболеваниях в 1,5–2 раза, а в ряде случаев достичь ее нулевого значения, но и предупредить у трети пациентов инвалидизацию. Скрининговое ЭНМГ-обследование детей с острыми вялыми параличами, которое было внедрено в практику в связи с национальной программой ликвидации полиомиелита, способствовало уточнению клинко-патогенетических механизмов развития вакцин-ассоциированного полиомиелита, определению оптимального алгоритма дифференциальной клинической и электронейромиографической диагностики и терапии острых вялых парезов. Это позволило снизить диагностические ошибки на 34% и добиться 100% выздоровления пациентов. Разработки отдела вакцинопрофилактики, представленные в пакете организационно-методических документов, унифицирующих подход к организации работы в ЛПУ, и внедренные в практику, позволили усовершенствовать организационно-методические формы прививочной работы, повысить качество работы ЛПУ и подготовку медицинских работников по вакцинопрофилактике, что способствовало увеличению привитости детей в 2–3 раза, в том числе детей-инвалидов на 20%, сокращению частоты заболеваний управляемыми инфекциями

среди детей групп риска в 2 раза, уменьшению на 10–12% тяжелых поствакцинальных осложнений. Благодаря углубленному изучению теоретических вопросов иммунопрофилактики, имеющих общепатологическое значение, решен ряд научно-практических задач увеличения коллективного иммунитета и, следовательно, снижения заболеваемости контролируемыми инфекциями.

Директора, которые руководили институтом на протяжении 85 лет (профессора А.А. Матушак, А.Я. Гольдфельд, В.Н. Иванов, А.Б. Воловик, Л.С. Кутина, А.Л. Либов, В.Н. Бондарев, Г.А. Тимофеева, В.В. Иванова), внесли существенный вклад в становление педиатрической и инфекционной службы страны. Под их руководством были отработаны основы оказания медицинской помощи детям с различными инфекциями, определена преемственность в лечении инфекционных больных, обоснована необходимость лабораторного подтверждения заболевания, отработаны принципы санаторно-курортного лечения реконвалесцентов инфекционных болезней. За огромные заслуги перед Отечеством в 1975 г. Институт награжден орденом «Знак Почета».

Начиная с первых лет существования, гордость института составляли известные академики и профессора Л.А. Орбели, Н.И. Красногорский (ученик И.П. Павлова), профессора А.С. Грибоедов (ученик В.М. Бехтерева), Н.Г. Данилевич, Н.И. Осинковский, В.О. Мочан, Л.М. Вассерман, А.Б. Воловик, Н.А. Крышова, А.Л. Либов, М.Н. Небытова-Лукьянчикова, В.Н. Чернова, Н.А. Пискарева, И.В. Гользанд, И.Л. Гусарская, Е.А. Лакоткина, М.Н. Сорокина, А.П. Зинченко, О.А. Аксенов и др.

Новый этап в развитии НИИ детских инфекций наступил в 2008 г., когда директором института был назначен академик РАМН Ю.В. Лобзин. Были определены приоритетные научные направления НИИ детских инфекций, такие как совершенствование организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией и вакцинопрофилактики, диагностики инфекционных заболеваний и реабилитации реконвалесцентов после инфекционных заболеваний, комплексное изучение патогенеза и научное обоснование терапевтической тактики при инфекционных заболеваниях у детей. Заместителем директора по научной работе доктором медицинских наук профессором Н.В. Скрипченко и ученым секретарем доцентом В.М. Волжаниным налажена организационная работа по выполнению 26 научных тем НИР с использованием новых технологий.

Благодаря стабильной и плодотворной работе всего коллектива под руководством директора академика РАМН Ю.В. Лобзина в Институте уточнена диагностическая информативность метода вызванных потенциалов мозга при энцефалитах в

выявлении субклинических нарушений функции ЦНС и в диагностике распространенности поражения головного мозга (научный сотрудник кандидат медицинских наук М.В. Савина). Разработаны нормативные параметры соматосенсорных вызванных потенциалов на стимуляцию большеберцового (ССВП n. tibialis) и срединного нервов (ССВП n. medianus) у детей разного возраста (ведущий научный сотрудник доктор медицинских наук В.Н. Команцев). Отработан способ диагностики степени тяжести воспалительного процесса в нервной ткани при бактериальных гнойных менингитах у детей, предусматривающий биохимическое исследование белкового состава цереброспинальной жидкости с определением концентрации альфа2-макроглобулина (ведущий научный сотрудник доктор биологических наук Л.А. Алексеева). Установлена структура иерсиниозов у детей: в 32,5% случаев имеет место псевдотуберкулез, в 25% — кишечный иерсиниоз ОЗ, в 23% — кишечный иерсиниоз О9 (старший научный сотрудник кандидат медицинских наук М.К. Бехтерева). Частота затяжных форм псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза колеблется от 8,6% до 17% в зависимости от сероварианта иерсиний. Определены критерии затяжного или рецидивирующего течения псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза. Усовершенствована технология бактериологического обследования больных с пневмониями и другими инвазивными инфекциями (ведущий научный сотрудник доктор медицинских наук профессор А.С. Кветная). Выявлены особенности течения НС-вирусной инфекции у детей и доказана необходимость определения индивидуальной чувствительности к противовирусным препаратам при лечении больных ХГС (ведущий научный сотрудник доктор медицинских наук Л.Г. Горячева). Подтверждена зависимость эффективности противовирусной терапии от генотипа HCV. Самый высокий процент полной стабильной ремиссии был зарегистрирован при 3а-генотипе вируса — 66,7%, тогда как при 1в-генотипе он составил 58,3%. Установлено, что в структуре хронических гепатитов у детей до 30% составляют дети, рожденные инфицированными матерями, из которых 90,6% имеют HCV-инфекцию. С помощью эластографии подтверждены низкие темпы формирования фиброза печени у детей, инфицированных ХГВ и С в раннем возрасте. Доказана диагностическая эффективность метода ПЦР с целью увеличения частоты расшифровки этиологии острых гастроэнтеритов у детей (ведущий научный сотрудник доктор медицинских наук С.В. Сидоренко). Установлены особенности течения невропатий лицевого нерва, инфекционного мононуклеоза у детей разного возраста и уточнены факторы риска развития затяжного течения. Определена медико-со-

циальная эффективность комплексной диагностики и дифференцированной терапии НЛН: частота выздоровления составляет 90%, снижается частота затяжного течения на 20% и рецидивов на 6% (кандидат медицинских наук Д.А. Голяков). Разработаны критерии дифференциальной диагностики диссеминированного энцефаломиелита и рассеянного склероза у детей разного возраста и определена этиологическая структура органического поражения ЦНС (старший научный сотрудник кандидат медицинских наук Г.П. Иванова). Определена частота и роль герпес-вирусных инфекций в развитии синдрома часто болеющих детей (ведущий научный сотрудник доктор медицинских наук И.В. Бабаченко, ведущий научный сотрудник доктор биологических наук Е.А. Мурина). Доказано патогенетическое значение факторов эндогенной интоксикации, протеолиза и воспалительной реакции, коррелирующих с тяжестью основного заболевания, развитием шока и отека головного мозга, что предполагает их ключевую роль в поражении сосудистой стенки и повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера с развитием интратекального воспаления (ведущий научный сотрудник доктор биологических наук Л.А. Алексеева, научный сотрудник Т.В. Бессонова). Определены биохимические маркеры повреждения вещества головного мозга и разработаны прогностические критерии формирования резидуальных проявлений. Разработана система восстановительной терапии острых нейроинфекций у детей, основанная на последовательной, поэтапной реабилитации пациентов с учетом периода, тяжести заболевания и степени выраженности неврологических нарушений. Усовершенствована система диспансеризации и комплексной реабилитации при инфекционных заболеваниях ЦНС у детей и подростков и отработана схема мониторинга эффективности восстановительного лечения, предполагающая дифференцированную тактику клинко-лабораторного обследования с учетом ведущего синдрома.

Впервые за всю историю института за период 2008 — 2011 гг. три достижения научных исследований сотрудников НИИДИ удостоены статуса ОТКРЫТИЯ и получены дипломы на открытие:

1. ДИПЛОМ № 380 НА ОТКРЫТИЕ «Закономерность структурных изменений в биологических жидкостях организма человека и животных под воздействием факторов окружающей среды» (заявка на открытие № А-476 от 17 марта 2009 г.). Авторы открытия: Ю.В. Лобзин, А.Б. Белевитин, В.Н. Кидалов и соавт.

2. ДИПЛОМ № 387 НА ОТКРЫТИЕ «Закономерность взаимосвязи между расположением области периостального застоя крыши черепа и локализации разрывов мозжечкового намета у плодов

и новорожденных, родившихся при самопроизвольных родах и головном предлежании» (заявка на открытие № А-487 от 13 декабря 2009 г.) Авторы открытия: Ю.В. Лобзин, В.В. Власюк и соавт.

3. ДИПЛОМ № 405 НА ОТКРЫТИЕ «Закономерность течения патологического процесса в организме человека, инфицированного *S. Trachomatis*» (заявка на открытие № А-508 от 12 августа 2010 г.) Авторы открытия: Ю.В. Лобзин, А.Л. Позняк и соавт.

Значимость научных достижений сотрудников НИИДИ была достойно оценена Комитетом по высшей школе Правительства СПб, возглавляемом А.С. Максимовым. 24 научных проекта выиграли грант на поддержку выполнения этих исследований. С приходом в институт нового директора Ю.В. Лобзина, благодаря его авторитету в медицинской общественности, существенно повысилась обращаемость за медицинской помощью как детей с разной патологией, так и их родителей. Назрела необходимость создания координационных центров по профильным проблемам. Были открыты 7 научно-практических центров:

1. Детский гепатологический центр

Руководитель: доктор медицинских наук Лариса Георгиевна Горячева.

2. Центр врожденных инфекций

Руководитель: доктор медицинских наук Валерий Викторович Васильев.

3. Центр герпес-вирусных инфекций

Руководитель: доктор медицинских наук Ирина Владимировна Бабаченко.

4. Центр рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний у детей

Руководитель: доктор медицинских наук профессор Наталья Викторовна Скрипченко.

5. Центр иммунопрофилактики детей и взрослых

Руководитель: доктор медицинских наук профессор Сюзанна Михайловна Харит.

6. Центр клещевых инфекций

Руководитель: доктор медицинских наук Александр Николаевич Усков.

7. Центр хламидиоза

Руководитель: доктор медицинских наук Алексей Леонидович Позняк.

Центры начали выполнять организационно-методическую, научно-исследовательскую, образовательную, консультативную, лечебно-практическую, экспертную функции. Комплексность деятельности центров позволяет не только осуществлять специализированную лечебную и консультативную помощь профильным больным в РФ, формировать регистр профильных больных, но и координировать научные исследования по профильным проблемам и проводить экспертизу спорных случаев заболевания. Благодаря рабо-

те этих центров стало возможным не только осуществлять высокотехнологичную медицинскую помощь, но и организовать работу дневного стационара.

НИИ детских инфекций как головное учреждение по профильным проблемам традиционно славился практической значимостью центров, функционирующих на его базе. К примеру, с 1989 г., когда решением Коллегии МЗ РСФСР центру вакцинопрофилактики был придан статус Российского консультативного центра, а с 2010 г. приказом ФМБА № 927 от 14.12.2010 г. — статус Центра вакцинопрофилактики управляемых инфекционных заболеваний у детей с различными отклонениями в состоянии здоровья, основой научно-практической деятельностью является совершенствование организационных основ вакцинопрофилактики. Благодаря всесторонней многолетней деятельности этого центра отработаны принципы проведения вакцинации детей групп риска, в том числе и ВИЧ-инфицированных, включающие организационные и клинические аспекты, что позволило уменьшить риск развития поствакцинальной патологии в 2,5 раза. Доказано, что ревакцинация против кори и паротита детей с онкологическими заболеваниями безопасна уже в периоде ранней ремиссии. Отработаны показания для дифференцированной иммунокоррекции при применении живых вакцин, направленные на увеличение безопасности и эффективности иммунизации. Определена структура заболеваний поствакцинального периода у детей за 20 лет (по данным НИИДИ): в 66,9% случаев осложнения наблюдаются после введения АКДС, АДС (АДС-М) препаратов, в 22,7% — против кори и паротита, в 10,3% — после использования оральной полиовакцины. Доказано, что в развитии как неврологических, так и аллергических патологических состояний в поствакцинальном периоде ведущая роль принадлежит предшествующей фоновой патологии. Разработан алгоритм дифференциального диагноза поствакцинальных осложнений. На основании этих разработок, внедренных в практику, планируется расширение показаний для вакцинации с использованием индивидуальных схем медикаментозной коррекции, увеличение привитости детей в каждой возрастной группе на 3–6%, а привитости ВИЧ-инфицированных детей — в 1,6 раза. Полученные результаты подчеркивают важность регионального клинико-лабораторного мониторинга инфекционных заболеваний у детей, совершенствования комплексной диагностики с применением новых технологий и вакцинопрофилактики «управляемых» инфекций, оптимизации стандартов ведения пациентов на всех этапах оказания медицинской помощи в целях снижения заболеваемости, инвалидизации и прогнозируемой летальности детей от инфекци-

онных болезней, что обеспечивает национальную безопасность страны.

В настоящее время в НИИДИ ФМБА России создан Центр РСВ-инфекции (руководитель — ведущий научный сотрудник доктор медицинских наук И.В. Бабаченко), в работе которого сотрудники отдела респираторных (капельных) инфекций принимают активное участие, занимаясь лечебно-диагностической и консультативной работой на базе отделения респираторных (капельных) инфекций и амбулаторно-поликлинического отделения, где они проводят консультативные приемы (более 300 пациентов в год). Проводимые в отделе научные исследования способствуют решению основной цели: совершенствованию диагностики и терапии острых и хронических заболеваний, сопровождающихся поражением респираторного тракта. На базе отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы работает городская и областная центр по окончательной верификации острых вялых параличей (с 1997 г.), а сотрудник отдела доктор медицинских наук профессор Н.В. Скрипченко является председателем этой комиссии. Особенно актуальна работа центра в условиях, когда в нашей стране вновь регистрируются случаи полиомиелита, вызванного диким полиовирусом 1 типа (в 2010 г. в России зарегистрировано 12 случаев острого паралитического полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, и 5 случаев заболевания, вызванного вакцинным штаммом полиовируса). За годы работы центра через него прошло более 500 детей, у которых требовалась верификация ОВП. Благодаря работе центра выявлено, что острые вялые параличи у детей в условиях глобальной иррадиации полиомиелита характеризуются нозологическим полиморфизмом: от травматических невропатий, ишемических миелопатий до инфекционных полиневропатий и полиомиелита. Все эти состояния манифестируют вялыми параличами.

С учетом нужд практического здравоохранения благодаря инициативе Ю.В. Лобзина проведена реорганизация штатной структуры. Учитывая потребности практического здравоохранения, коечный фонд института расширился до 350 коек и в институте были созданы новые отделы. Был создан отдел организации медицинской помощи. Необходимость и целесообразность создания отдела была обусловлена возложением обязанностей главного внештатного специалиста Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по инфекционным болезням у детей на директора института заслуженного деятеля науки РФ, академика РАМН, профессора Ю.В. Лобзина. Отдел организации медицинской помощи является координирующим органом между главными специалистами в

субъектах Российской Федерации по разработке и усовершенствованию стандартов оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями, образовательных и квалификационных требований к врачам, участвующих в оказании медицинской помощи детям. Анализ заболеваемости детей инфекционными заболеваниями в регионах позволяет определить направления для совершенствования принципов и методов организации медицинской помощи. Руководителем отдела был избран ведущий научный сотрудник доктор медицинских наук доцент Александр Николаевич Усков.

С 2008 г. в институте создан отдел врожденной инфекционной патологии, который возглавил доктор медицинских наук профессор Валерий Викторович Васильев. Основными направлениями работы отдела являются выполнение научных исследований по изучению частоты врожденных инфекций (ВИ), их этиологии, патогенеза, клинических проявлений; оптимизации оценки риска и прогноза развития врожденных инфекций в антенатальном периоде, модернизации алгоритмов диагностики врожденных инфекций у детей разного возраста; организационно-методическая работа в области врожденных инфекций.

С 2009 г. в НИИ детских инфекций также начал работать отдел молекулярной микробиологии и эпидемиологии, руководителем которого избран профессор доктор медицинских наук Сергей Владимирович Сидоренко. Изучение распространения и механизмов антибактериальной резистентности ведущих возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций в Санкт-Петербурге и Северо-Западном регионе России является одним из ключевых направлений деятельности отдела.

С 2010 г. функционирует отдел реабилитации и восстановительной терапии, руководителем которого является доктор медицинских наук профессор Николай Ильич Кузнецов. Основные научные направления работы отдела — совершенствование и разработка методов физиотерапевтической реабилитации детей с острыми кишечными инфекциями, вирусными гепатитами и часто и длительно болеющих детей с учетом стадии болезни и возраста ребенка на основе принципов доказательной медицины. Задачами отдела являются: разработка единого методологического подхода реабилитации инфекционных больных в зависимости от этапа реабилитации; внедрение этих принципов в практическое здравоохранение.

В учреждении функционирует ученый совет, локальный этический комитет, проводятся клинические испытания биологических препаратов и лекарственных средств I—IV фазы. Только за последние три года институт участвовал в проведении 11 клинических испытаний, причем 5 из них

международных. С 2009 г. учреждение издает профильный «Журнал инфектологии», рецензируемый ВАК, главным редактором которого является академик Ю.В. Лобзин.

Все научные разработки сотрудников института отличаются высокой воспроизводимостью и широкой внедряемостью в практику. Только за последние 5 лет внедрено 171 предложение и из регионов получено 324 акта внедрения. Внедрение научных разработок в практическое здравоохранение позволило в регионах РФ предотвратить формирование резидуальных проявлений в 55–80% случаев, уменьшить побочные эффекты от использования симптоматической терапии на 30–36%, снизить частоту формирования хронических форм инфекционного процесса на 13–16%, сократить частоту неблагоприятных исходов в среднем на 15%, сроков стационарного лечения на 6–9 дней.

В настоящее время в институте функционирует 10 профильных клинических отделов, таких как нейроинфекций и органической патологии нервной системы (единственный в России), капельных и кишечных инфекций, врожденных инфекций и микозов, вирусного гепатита и заболеваний печени, профилактики инфекционных заболеваний, интенсивной терапии неотложных состояний, организации медицинской помощи. Институт сегодня располагает 6 лабораторными диагностическими подразделениями, в том числе микрoэкологии человека, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования, тканевых и патоморфологических методов, клинической лабораторной диагностики, молекулярной микробиологии и эпидемиологии, функциональных и лучевых методов диагностики и виварием. Учреждение имеет высокопрофессиональные научные кадры (всего 63), в том числе — 21 доктор наук (в том числе 11 профессоров, 5 доцентов, 1 академик РАМН, 1 член-корреспондент

РАМН, 1 заслуженный деятель науки Российской Федерации) и 24 кандидата наук. 72% научных сотрудников института имеют степень.

К своему 85-летию институт является крупнейшим учебно-научно-лечебным учреждением, в котором имеются все условия для обеспечения высококачественной медицинской помощи и непрерывного последипломного образования. Ежегодно получают медицинскую помощь в стационаре около 80 000 детей, консультативную помощь в поликлинике — до 10 000 маленьких пациентов из всех регионов Российской Федерации. Ежегодно в институте обучается около 25 аспирантов и клинических ординаторов, до 100 врачей на рабочих местах, до 500 человек на факультете повышения квалификации и постдипломной подготовки. Ежегодно выполняется около 22–27 тем НИР. Только за последние 5 лет сотрудниками института получен 21 патент, защищено 6 докторских и кандидатских диссертаций. Подготовлено около 36 методических указаний и рекомендаций, 40 пособий для врачей, около 600 публикаций, издано 12 монографий.

Ежегодно с 2010 г. НИИ детских инфекций проводит Российские конгрессы по актуальным вопросам инфекционных заболеваний у детей, в работе которых принимают участие до 500 врачей из 40–60 регионов РФ. Директор НИИДИ Ю.В. Лобзин, являясь Президентом ассоциации врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, координирует деятельность профессионального сообщества в регионе. Это сплачивает врачей, позволяет унифицировать тактику ведения детей с инфекционной патологией, коллективно обсуждать насущные проблемы.

Одним из приоритетных направлений работы института по-прежнему является образовательная деятельность, которая проводится по следующим направлениям: послевузовское профессиональ-



Ученый совет. 2011 г.

ное образование по специальности «Инфекционные болезни»: в клинической ординатуре, в аспирантуре, стажировка на рабочем месте; обучение в аспирантуре по специальностям «Нервные болезни», «Аллергология и иммунология», «Микробиология», «Инфекционные болезни», «Патологическая анатомия», «Вирусология», «Клиническая лабораторная диагностика»; профессиональная переподготовка и повышение квалификации врачей и среднего персонала на кафедре инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки СПбГПМА. Каждый год в учреждении совершенствуют свои знания около 700 профильных специалистов, которые впоследствии внедряют новые разработки у себя на местах.

Таким образом, многолетний опыт нашей работы в своей нише, сплоченность высоко-

профессиональных кадров, постоянный поиск новых технологических решений, активное увеличение объема оказываемых услуг и работа на перспективу обеспечивают стабильное экономическое состояние учреждения. Мы стремимся сохранять традиции, наработанные деловые партнерские отношения, приобретать и развивать новые. Прошлое и настоящее Научно-исследовательского института детских инфекций, являющегося единственным в стране учреждением подобного профиля, всегда диктовала жизнь. Служение спасению жизни детей на всех этапах развития определяло приоритет научных исследований. Существующие традиции, наличие проверенного кадрового потенциала в сочетании с опытным руководящим составом в Институте позволяют уверенно смотреть в будущее.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, д.м.н., профессор; тел. 8(812)234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru;

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;

Волжанин Валерий Михайлович — ученый секретарь Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н., доцент; тел. +7-921-961-36-44, e-mail: VMV1949@yandex.ru.

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИМ И КЛИНИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ

А.А. Кузин, П.И. Огарков, И.М. Самохвалов

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

Sistematization and differentiation of hospital infections on epidemiological and clinical signs

A.A. Kuzin, P.I. Ogarkov, I.M. Samokhvalov

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

Резюме. В обзоре представлен анализ сведений о госпитальных инфекциях, которые могут быть использованы при организации их профилактики в лечебно-профилактических учреждениях. Большое значение имеет систематизация и дифференциация госпитальных инфекций в зависимости от причин и условий возникновения, механизмов распространения, клинических и эпидемиологических проявлений. Это окажет помощь специалистам в планировании и проведении мероприятий, направленных на улучшение качества лечения пациентов и повышение эпидемиологической безопасности госпитальной среды.

Ключевые слова: госпитальные инфекции, внутрибольничные инфекции, определение, систематизация, классификация.

Abstract. In the review the analysis of data on hospital infections which can be used at the organization of their prophylaxis in the hospitals. Systematization and differentiation of hospital infections depending on the reasons and conditions of occurrence, mechanisms of development, clinical and epidemiological signs has great value. It will assist specialists in planning and carrying out of the measures directed on improvement of quality of treatment of patients and increase of epidemiological safety of the hospital environment.

Key words: hospital infections, intrahospital infections, definition, ordering, classification.

Госпитальные инфекции (ГИ) являются современной проблемой здравоохранения, имеющей существенную социальную, медицинскую и экономическую значимость [1 – 4]. С одной стороны, это обусловлено концентрацией в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) пациентов, восприимчивых к инфекции, а с другой стороны, имеется причинно-следственная связь с лечебно-диагностическим процессом, характеризующимся инвазивностью и агрессивностью. Уровень заболеваемости пациентов ГИ отражает качество оказания медицинской помощи в конкретном ЛПУ. В настоящее время сложилась своя система профилактики и борьбы с ГИ, важную роль в которой играет институт госпитальных эпидемиологов [4, 5]. Однако, несмотря на очевидные успехи в этой области, проводимые санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия в ЛПУ нуждаются в постоянном совершенствовании и оценке эффективности. Одним из важных направлений по обоснованию профилактики ГИ является понимание причин и условий возникновения, механизмов их распространения в ЛПУ. В связи с этим необходима систематизация и дифференци-

ация всех случаев инфекции, развившихся у лиц, находящихся в ЛПУ.

Участниками лечебно-диагностического процесса являются пациенты, поступившие на лечение или обратившиеся в ЛПУ за медицинской помощью, и врачебно-сестринский персонал. Известно, что у пациентов при определенных условиях могут возникнуть инфекции, которые не являются закономерным развитием основного заболевания. Они не только удлиняют продолжительность госпитализации, но и изменяют качество жизни больного человека, способны существенно ухудшить прогноз и исход его лечения. Оказание медицинской помощи может сопровождаться аварийными ситуациями (укол иглой во время операции, нарушение асептики при утилизации медицинских отходов и др.) и приводить к инфицированию медицинских работников, которые в дальнейшем могут заболеть. В этих случаях их заражение и заболевание носят профессиональный характер. Заболевание инфекционной природы, которое имелось у больного на момент поступления, но проявилось или было диагностировано в ЛПУ, может получить

распространение внутри него, охватив не только пациентов, но и медицинских работников. Подобные случаи инфекции не зависят от типа учреждения здравоохранения и вида оказываемой медицинской помощи. При этом очевидной становится взаимосвязь их частоты с характером и факторами лечебно-диагностического процесса. Поэтому необходимо различать и разделять инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в зависимости от места их возникновения: в стационарах и амбулаторно-поликлинических учреждениях (без дневного стационара), а также в других местах (на дому, на улице и др.). В этом контексте справедливо использовался термин «эпидемиология медицинского обслуживания», который и определял особенности инфицирования человека при выполнении манипуляций медицинским персоналом [6].

В научной литературе можно встретить разные термины, которые используются исследователями, учеными и педагогами при описании инфекционных заболеваний, возникших в ЛПУ. К наиболее распространенным относятся «больничная», «внутрибольничная», «внутригоспитальная», «госпитальная», «нозокомиальная», «оппортунистическая», «перекрестная», «ятрогенная» инфекция, «истинный госпитализм», «суперинфекция» [7–11]. Следует отметить, что все они имеют право на существование, однако при их выборе необходимо, чтобы в системном виде были отражены условия и место приобретения пациентом или медицинским работником инфекционного заболевания, диагностированного в ЛПУ.

Таковыми определяющими условиями являются:

- дифференциация заражения и заболевания инфекционной природы, произошедших внутри ЛПУ от возникших у больного признаков инфекции до обращения за медицинской помощью, которая была диагностирована врачом после его госпитализации;

- установление места заражения госпитальной инфекцией в зависимости от вида оказываемой медицинской помощи (стационарная, амбулаторно-поликлиническая, на дому или в ином месте);

- выявление особенностей инфицирования (связь с медицинскими манипуляциями и вмешательствами, возможность обмена возбудителями между пациентами внутри ЛПУ, смена возбудителей при лечении пациентов с инфекционным заболеванием).

В связи с необходимостью использования этих условий целесообразно употреблять не один, а несколько терминов, которые будут отражать сущность причин и проявлений инфекционных заболеваний в ЛПУ, что позволит их упорядоченно классифицировать. Среди них перспективными считаются «внутрибольнич-

ная» и «госпитальная» инфекция, «заносы» и «выносы» инфекции. Они позволяют структурировать и классифицировать все инфекционные заболевания, которые были диагностированы в ЛПУ. Поэтому необходимо разграничивать инфекции, имеющие доказанную связь с оказанием медицинской помощи в ЛПУ, и инфекции внебольничного происхождения. Первая группа инфекций является обширной и объединяется понятием внутрибольничных инфекций (ВБИ), связанных (ятрогенные) и не связанных (неятрогенные) с лечебно-диагностическим процессом, а также носящих характер перекрестных инфекций и суперинфекций. Следует также выделять при изучении ВБИ сочетанные инфекции и инфекции, обусловленные распространением госпитального штамма микроорганизма (эпидемические ВБИ). Вторая группа представлена многообразием инфекционных заболеваний, которые извне могут быть занесены больным или медицинским работником в ЛПУ. Кроме того, внебольничный характер имеют инфекции у пациентов, признаки которой появились после выполнения медицинских манипуляций или вмешательств на дому или в ином месте, где осуществлялось оказание медицинской помощи.

Госпитальные инфекции – понятие структурное, под ним понимаются любые клинически распознаваемые заболевания инфекционной природы, приобретенные или проявившиеся в ЛПУ. В соответствии с этим определением к ГИ могут быть отнесены как инфекции, имеющие только внутрибольничный характер заражения, так и инфекции, с которыми больной поступил в ЛПУ, но ее симптомы проявились или были диагностированы врачом после госпитализации (заносы инфекции). К заносам следует относить также и инфекции, являющиеся осложнением основного заболевания или являющиеся продолжением инфекций, имеющих у больного на момент поступления.

В ЛПУ могут происходить заносы трех видов инфекций: традиционных инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваний, заносы ВБИ. Занесенные инфекции при определенных условиях могут приобретать внутрибольничное распространение. Из традиционных инфекционных заболеваний к ним относятся аэрозольные антропонозы в периоды эпидемического неблагополучия, инфекции с фекально-оральным механизмом передачи (острые кишечные инфекции вирусной и бактериальной этиологии), нетрансмиссивные зоонозы (сальмонеллез), гемоконтактные инфекции (гепатиты В, С, ВИЧ-инфекция), сапронозные инфекции. Это наиболее часто встречаемые в клинической неинфекционной практике группы и нозологические формы заболеваний, хотя и другие

инфекции могут быть занесены в ЛПУ и получить распространение.

Гнойно-воспалительные заболевания являются актуальной проблемой современной медицины и многие из них требуют, как правило, неотложного хирургического лечения. Другим их клиническим аспектом являются инфекции, осложняющие течение соматических заболеваний. Например, такое серьезное осложнение сахарного диабета, как синдром диабетической стопы, с высокой частотой сопровождается развитием местных форм хирургической инфекции. Вместе с тем, их клинические формы встречаются и в практике врачей-специалистов, не являющихся хирургами (терапия, акушерство и гинекология, дерматовенерология и др.). К инфекциям с политропной клинической картиной относятся поражения, вызванные стафилококками и стрептококками. Заносы гнойно-воспалительных заболеваний не имеют внутрибольничного распространения, так как под влиянием антибактериальной терапии и дезинфицирующих средств их возбудители, не адаптированные к условиям ЛПУ, погибают. Вместе с тем, при длительном лечении пациентов в хирургическом стационаре возможно развитие раневых инфекционных осложнений, в этиологии которых активное участие принимают микроорганизмы, распространенные в стационаре. В таких ситуациях эти случаи являются внутрибольничными, связанными со сменой этиопатогенов.

В процессе лечения периодически возникает необходимость в переводах пациентов из одного ЛПУ в другое. Особенно это касается лиц, находящихся в тяжелом состоянии и нуждающихся в этапном квалифицированном и специализированном лечении. Такие пациенты относятся к группе высокого риска развития инфекционных осложнений, и их перевод нередко влечет за собой занос ВБИ. Другая причина переводов заключается в необходимости смены лечения, например, хирургического на терапевтическое или наоборот. Перевод может сопровождаться распространением штаммов микроорганизмов («переводные» микроорганизмы), с которыми пациент поступил в ЛПУ, однако этого, как правило, не происходит вследствие того, что в каждом стационаре существует своя сложившаяся устойчивая экосистема, препятствующая внедрению в нее чужеродных возбудителей. Вариант распространения «переводных» микроорганизмов — возбудителей ВБИ возможен в двух случаях: во-первых, если перевод пациента с инфекционными осложнениями состоялся во вновь открытое ЛПУ или его отделения после ремонта или проветривания, а во-вторых, если в ЛПУ проводились барьерные противозидемические меро-

приятия, позволившие удалить доминирующие («эпидемические») штаммы микроорганизмов. В обоих случаях механизм их распространения связан с разрушением сложившейся экосистемы адаптированных для стационара микроорганизмов.

Все заносы инфекции в ЛПУ могут быть манифестными, которые диагностируются при поступлении больного, и скрытыми, проявляющимися спустя некоторое время из-за инкубационного периода и особенностей патогенеза заболевания. При этом вторая группа заносов является в большей степени эпидемически опасной, как для пациентов, так и для медицинских работников, которые часто не знают без дополнительных лабораторно-инструментальных исследований, с какой сопутствующей инфекцией поступил больной. Они могут быть «случайной находкой» при обследовании пациента.

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) были в 1979 г. определены Комитетом экспертов ВОЗ как любые клинически распознаваемые микробные заболевания, которые поражают больного в результате его поступления в больницу или обращения в нее за лечебной помощью или сотрудника больницы вследствие его работы в данном учреждении, независимо от того, проявились симптомы заболевания в стационаре или вне его. Аналогами термина ВБИ, в которое вкладывается аналогичное значение, являются нозокомиальная (в переводе с лат. *nosocomium* — больница, греч. *nosokomeo* — больница, ухаживать за больным) и внутригоспитальная инфекция.

Из определения следует, что к ВБИ относятся заболевания как пациентов, так и медицинских работников, т.е. участников лечебно-диагностического процесса, составляющего основу оказания медицинской помощи. К ВБИ следует относить все инфекции, возникшие в результате оказания медицинской помощи, т.е. и инфекции в стационарах, и в амбулаторно-поликлинических учреждениях, и на дому, и в других обстоятельствах, когда применялись лечебно-диагностические процедуры. ВБИ могут быть истинными, имеющими взаимосвязь только с микроорганизмами, характерными для ЛПУ, и ассоциативными, связанными с заносами возбудителей извне, получившими распространение в госпитальных условиях.

В настоящее время изменились подходы к терминологии, определяющей внутрибольничное инфицирование. Используемый многие годы в мировой практике термин «внутрибольничная инфекция» (*hospital-acquired infection*) постепенно вытесняется более точным термином «инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи — ИСМП» (*healthcare associated infection* — HAI). Он

обозначает любое клинически выраженное инфекционное (паразитарное) заболевание, развившееся у пациента в результате оказания медицинской помощи в стационаре, амбулаторно-поликлинических условиях или на дому, а также у персонала ЛПУ в силу осуществления профессиональной деятельности [12].

Следует отметить, что в Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) специального раздела, посвященного ГИ, нет, что, по-видимому, связано с полиморфностью их клинических проявлений, которые в виде нозологий отражены в разных классах болезней. Попытки классификации ГИ неоднократно предпринимались учеными и практиками, однако до сих пор существуют разные взгляды на их систематизацию. В общем виде их классификация может быть представлена следующим образом (рис.).

Принципиальное отличие стационарных от внестационарных ВБИ заключается в том, что в первом случае могут возникнуть инфекции, не связанные с использованием лечебно-диагностических процедур, а для амбулаторно-поликлинических учреждений такая взаимосвязь характерна. Именно поэтому оправданным является использование терминов «ятрогенные» и «неятрогенные» ВБИ. Под ятрогенной ВБИ сле-

дует понимать любое клиническое проявление инфекционного процесса, имеющее причинно-следственную связь с проведением операции или лечебно-диагностической процедуры. По своей сути все ятрогенные ВБИ являются инвазивными, однако для обозначения впервые возникшей инфекции вследствие проведения лечебно-диагностических процедур следует использовать термин «первичные ВБИ».

Все другие случаи ятрогенных ВБИ, возникшие при наличии инфекционного очага у пациента, следует считать вторичными ВБИ. К этой группе относятся сочетанные и эпидемические ВБИ, суперинфекции. Сочетанные ВБИ обозначают параллельно и последовательно развивающиеся инфекционные процессы у одного пациента в двух и более анатомических локализациях. Эпидемические ВБИ возникают вследствие формирования госпитальных штаммов микроорганизмов из-за нерациональной антибактериальной терапии и связаны со сменой этиологической структуры инфекционного осложнения. Суперинфекцию также следует отнести к ятрогенной ВБИ, так как повторное заражение новым возбудителем в условиях незавершившегося инфекционного заболевания, вызванного другим микроорганизмом, обычно устойчивым к лекарственному веще-

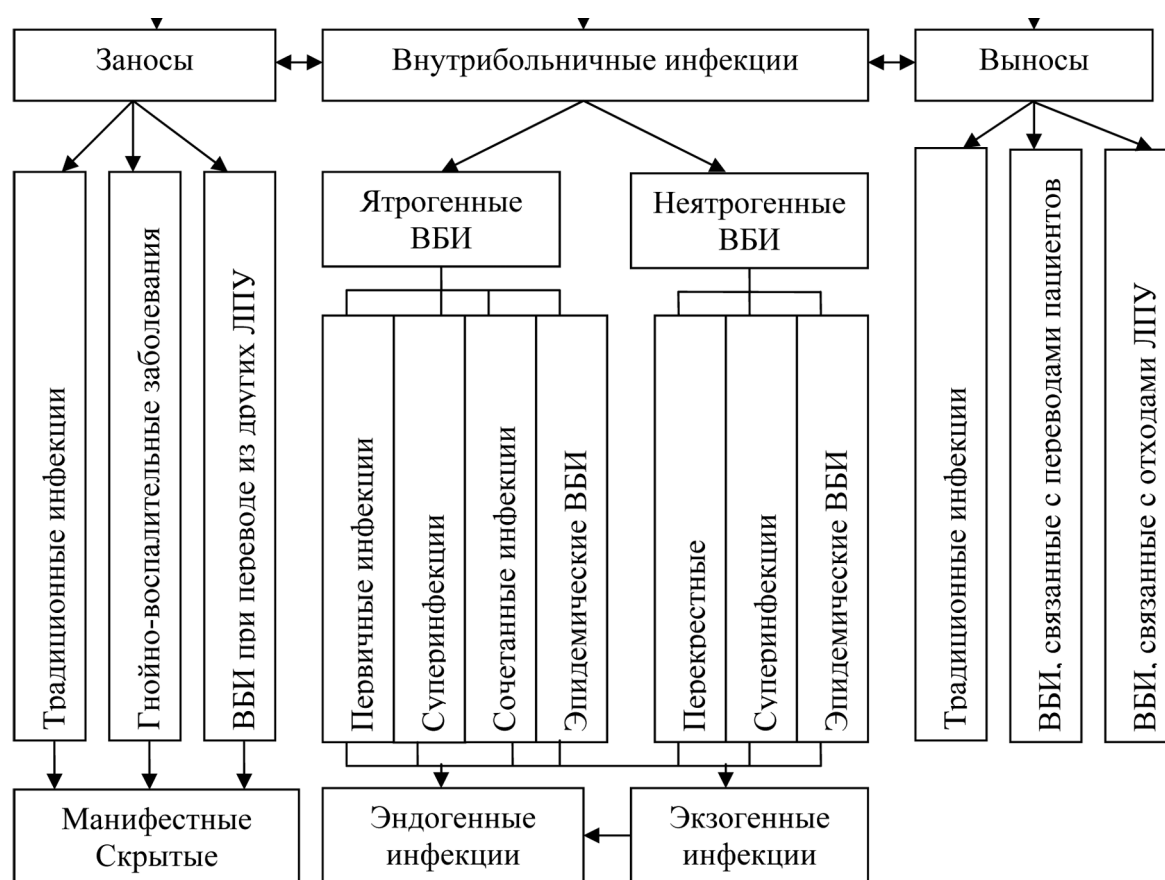


Рис. Классификация госпитальных инфекций

ству, происходит в условиях лечения первичной инфекции. Этиопатогеном в этом случае может быть как микроорганизм, распространенный в стационаре (экзогенная инфекция), так и возбудитель, вегетирующий в организме пациента (эндогенная инфекция). Например, случай возникновения нового патологического очага раневой инфекции, вызванного госпитальным микроорганизмом при хирургическом лечении гнойно-воспалительного заболевания у пациента, является суперинфекцией.

Клинически диагностированные проявления инфекции, не имеющие связи с операциями и лечебно-диагностическими процедурами, необходимо расценивать как неаэрогенные инфекции. Например, диарейный синдром, обусловленный инфекцией, диагностированный у пациента на 10-е сутки лечения в терапевтическом стационаре; инфекция дыхательных путей у пациента, не ассоциированная с лечебно-диагностическими манипуляциями, возникшая на 15-е сутки после поступления в стационар. Неаэрогенными инфекциями можно считать случаи перекрестных инфекций вследствие обмена возбудителями между пациентами, суперинфекций и эпидемических ВБИ, развившихся при отсутствии применения инвазивных процедур и манипуляций.

Следует отметить, что заносы инфекции могут приобретать внутрибольничное распространение и в этом случае может даже происходить формирование госпитальных штаммов возбудителей. Примером такой инфекции является нозокомиальный сальмонеллез. Вторым важным аспектом заносных инфекций является возможность развития эпидемического процесса в связи с переводом пациента, имеющего клинические признаки ВБИ, из одного ЛПУ в другое. Поэтому существует взаимосвязь между ВБИ и заносами.

Все ВБИ могут иметь эндогенное и экзогенное происхождение [8, 11]. Несмотря на такое условное разделение, оно позволяет расставить приоритеты в их профилактике, имеющей существенное отличие в этих двух случаях. К эндогенным инфекциям относятся ВБИ, происхождение которых связано с собственной микрофлорой человека в условиях сниженной иммунорезистентности организма. С эндогенной инфекцией связан феномен транслокации возбудителей из очагов носительства больного, когда микроорганизм лимфогенным или гематогенным путем мигрирует в рану, вызывая в ней воспаление. Так, например, установлена этиологическая роль *E. coli* в развитии послеоперационных инфекций в абдоминальной хирургии. Наряду с эндогенными ВБИ, особое значение имеют экзогенные ВБИ, развитие которых связано с госпитальными микроорганизмами, адаптированными в конкретном ЛПУ. В услови-

ях инвазии лечебно-диагностического процесса, способствующей разрушению естественных биоценозов и созданию новых входных ворот, этиологическая роль госпитальных микроорганизмов существенно возрастает. Экзогенные инфекции способны переходить в эндогенные, проявляясь висцеральными и генерализованными инфекционными осложнениями.

Выносы инфекции из ЛПУ следует определить как любые инфекционные заболевания, приобретенные участниками лечебно-диагностического процесса (пациентами и медицинскими работниками), которые были вынесены ими за его пределы. Видами выносов являются случаи переводов пациентов, имеющих ВБИ, в другие учреждения, и выписки пациентов в инкубационном периоде, когда не было диагностировано присоединение ВБИ или проявлений традиционной инфекции, возникшей среди пациентов стационара. Особенно актуальны выносы инфекции, связанные с медицинскими работниками, которые, заразившись в ЛПУ, выходят за его пределы, а также с их профессиональной деятельностью по удалению медицинских отходов. При этом нарушение технологии утилизации отходов делает их эпидемически опасными факторами передачи возбудителей, посредством которых могут заражаться люди за пределами ЛПУ (например, гемоконтактными инфекциями).

Таким образом, систематизация и дифференциация госпитальных инфекций позволяют улучшить проведение анализа поступающей из лечебно-профилактического учреждения информации и обосновывать выделение приоритетных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.

Литература

1. Акимкин, В.Г. Организационные основы и функциональные направления деятельности врача-эпидемиолога лечебно-профилактического учреждения / В.Г. Акимкин. — М.: Изд-во РАМН, 2005. — 180 с.
2. Зуева, Л.П. Стратегия борьбы с госпитальными инфекциями в России в современный период / Л.П. Зуева, Н.А. Семина // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики внутрибольничных инфекций. — СПб., 2003. — С. 31 — 32.
3. Козлов, Р.С. Инфекции, вызванные резистентными грамположительными бактериями, в хирургической практике / Р.С. Козлов // Инфекции в хирургии. — 2009. — Т. 7, прил. 1. — С. 3 — 10.
4. Покровский, В.И. Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения / В.И. Покровский, Н.А. Семина // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — № 5. — С. 12 — 14.
5. Зуева, Л.П. Опыт внедрения системы инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях / Л.П. Зуева. — СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2003. — 264 с.
6. Лошонци, Д. Внутрибольничные инфекции : пер с венгер. / Д. Лошонци. — М.: Медицина, 1978. — 452 с.

7. Беяков, В.Д. Госпитальная инфекция / В.Д. Беяков [и др.]. — Л.: Медицина, 1976. — 232 с.
8. Бруина Е.Б. Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций в хирургии / Е.Б. Бруина, И.П. Рычагов. — Новосибирск: Наука, 2006. — 171 с.
9. Внутрибольничные инфекции : пер с англ. / под ред. Р.П. Венцель. — М.: Медицина, 1990. — 656 с.
10. Яфаев, Р.Х. Эпидемиология внутрибольничной инфекции / Р.Х. Яфаев, Л.П. Зуева. — Л.: Медицина, 1989. — 168 с.
11. Профилактика внутрибольничных инфекций: руководство / под ред. Е.П. Ковалевой и Н.А. Семиной. — М.: ТОО «Рароръ», 1993. — 238 с.
12. Покровский В.И. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики / В.И. Покровский [и др.]. — 2011. — №1. — С. 4—7.

Авторский коллектив:

Кузин Александр Александрович — преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к. м. н.; тел. 8(812)292-34-20, e-mail: paster-spb@mail.ru;

Огарков Павел Иванович — заведующий кафедрой общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д. м. н., профессор; тел. 8(812)329-71-77, e-mail: vma_epid_ogarkov@font.ru;

Самохвалов Игорь Маркелович — заведующий кафедрой военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д. м. н., профессор.

ИММУНОКОМПРОМЕТАЦИЯ ЛИЦ ИЗ ГРУПП С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ В И С: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

М.К. Мамедов¹, А.Э. Дадашева², М.И. Михайлов³

¹Национальный центр онкологии МЗ Азербайджанской Республики, Баку;

²Научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Баку;

³Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва

Immunocompromentation of persons from groups with high risk of parenteral contamination with hepatitis B and C viruses: mechanisms of development and clinical pathogenetical significance

M.K. Mamedov¹, A.E. Dadasheva², M.I. Mikhailov³

¹National Center of Oncology, Baku

²Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology, Baku

³M.Chumakov's Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Резюме. Статья содержит данные, демонстрирующие, что у большинства лиц, относящихся к группам с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатита В и С, еще до их инфицирования этими вирусами выявляется комплекс иммунологических нарушений. Также представлены данные, отражающие важнейшие причины формирования этих нарушений у разных категорий таких лиц и обсуждены основные аспекты их патогенетического и клинического значения.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирус гепатита С, группы с высоким риском парентерального инфицирования.

Abstract. The paper contains data demonstrated that majority of persons belonged to groups with high risk of parenteral contamination with hepatitis B and C viruses yet before contamination with these viruses have complex of immunological disorders.

In the article is presented the data reflecting main causes of these disorders development at different categories of such persons and main aspects of their pathogenetical and clinical significance are discussed.

Key words: hepatitis B virus, hepatitis C virus, groups with high risk of parenteral contamination.

Инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ГВ) и гепатита С (ГС), характеризуются двумя общими и сближающими их эпидемиологическими особенностями [1].

Основу первой из них составляет способность вируса ГВ (ВГВ) и вируса ГС (ВГС) передаваться посредством 2 механизмов инфицирования: контактного механизма, обеспечивающего заражение естественными путями (половым, интранатальным и галактогенным), и парентерального, или гемоконтактного механизма, опосредующего все возможные искусственные пути заражения этими вирусами.

Вторая особенность состоит в том, что ВГВ и ВГС наиболее часто инфицируют лиц, относящихся к нескольким сходным по составу социально-поведенческим группам населения, называемым группами с высоким риском инфицирования.

Взяв за основу механизм инфицирования, преимущественно реализуемый в пределах всех известных групп с высоким риском инфицирования,

ранее мы разделили их на два типа, особо отметив, что в настоящее время ведущую роль в поддержании эпидемических процессов, обусловленных ВГВ и ВГС, играют группы с высоким риском парентерального инфицирования (ГВРПИ) [2].

И хотя такое разделение групп риска было осуществлено, исходя в основном из эпидемиологических соображений, существует ряд обстоятельств, свидетельствующих о целесообразности такого разделения и, главное, сегрегации ГВРПИ, с патогенетической и даже клинической точек зрения.

В частности, анализ имеющихся в литературе сведений, характеризующих лиц, относящихся к большинству известных ГВРПИ, позволяет прийти к заключению о том, что у этих лиц еще до инфицирования ВГВ или ВГС регулярно обнаруживаются разнообразные иммунологические нарушения.

Подобные нарушения обнаруживаются не только у лиц, инфицированных вирусом имму-

нодефицита человека (ВИЧ), но и у лиц из таких многочисленных ГВРПИ, как больные туберкулезом (ТБ), злокачественными опухолями (ЗО) и лейкозами (ЛЗ), пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящиеся на гемодиализе (ГД), больные различными персистирующими анемиями, требующими регулярной гемотранфузионной терапии и даже потребители инъекционных наркотиков (ПИН). Исключение в этом отношении составляют лишь медицинские работники, подверженные высокому риску инфицирования ВГВ и ВГС в силу своей профессиональной деятельности.

Заметим, что и в наших клиничко-лабораторных наблюдениях прямые или косвенные лабораторные признаки дисфункций иммунной системы были обнаружены у значительной части обследованных неинфицированных лиц из нескольких различных ГВРПИ [3, 4]. Эти данные позволяют полагать, что лица из разных ГВРПИ еще до их инфицирования ВГВ или ВГС являются иммунокомпрометированными, а их иммунокомпрометацию можно считать особенностью представителей данных групп риска.

Последнее обстоятельство предопределило нашу попытку охарактеризовать основные причины иммунокомпрометации указанных контингентов лиц и рассмотреть те аспекты возможного патогенетического и клинического значения такой иммунокомпрометации, которое она приобретает в случаях инфицирования этих лиц ВГВ или ВГС.

В первую очередь отметим, что большинство ГВРПИ представлено лицами с хроническими заболеваниями — именно их наличие служит основанием для объединения этих лиц в одну из таких групп, поскольку данные лица инфицируются ВГВ или ВГС при выполнении тех или иных инвазивных диагностических или лечебных вмешательств, проводимых в прямой связи с этими заболеваниями. Это положение обосновано и в отношении ПИН, так как болезненное пристрастие к психотропным веществам сегодня также считается хроническим заболеванием [5]. Все эти заболевания в контексте рассматриваемой проблемы мы условно объединили под общим названием фоновых заболеваний (ФЗ).

Протекая в хронической форме, ФЗ сопровождаются развитием комплекса устойчивых или прогрессирующих сдвигов в метаболическом гомеостазе. Так, при ТБ они обусловлены микобактериальной интоксикацией, к которой при поражении легких присоединяются и последствия вентиляционной гипоксии [6]. При ЗО и ЛЗ эти сдвиги, вместе с дистрофическими процессами во многих органах, обусловлены системным действием неопластических клеток [7]. При ВИЧ-ин-

фекции такие сдвиги — результат реализации плейотропного патогенного действия ВИЧ и развития wasting-синдрома [8]. У больных ХПН эти сдвиги связаны с метаболическими последствиями дисфункции почек [9]. При гематологических заболеваниях такие сдвиги обусловлены мультикомпонентным действием на метаболизм гемической гипоксии, связанной с анемией [10]. И, наконец, у ПИН метаболические нарушения индуцируются длительным токсическим действием наркотиков и сдвигами в вегетативной регуляции обмена веществ [5].

Кроме того, метаболические нарушения у лиц из ГВРПИ, будучи обусловлены ФЗ, могут усугубляться и под воздействием ятрогенных факторов, например, химиотерапии у больных ЗО и ЛЗ, антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных лиц или модифицирующим действием ГД на метаболические процессы.

Поскольку все органы и клеточные элементы иммунной системы существуют и функционируют на метаболической основе, нарушения в метаболическом гомеостазе закономерно приводят к развитию иммунологических расстройств — такой тип формирования иммунологических нарушений, наиболее характерный для онкологических и ряда эндокринных заболеваний, условно именуется «метаболической иммунодепрессией» [11]. Именно последняя составляет основу формирования иммунологических расстройств у лиц из большинства ГВРПИ и лишь у ВИЧ-инфицированных лиц они являются прямым следствием реализации иммунотропного действия ВИЧ [8].

Более того, у лиц из разных ГВРПИ иммунологические нарушения могут усугубляться под действием других факторов. Так, у больных ХПН они усиливаются воздействием на иммунциты «уремических токсинов» [12], а у больных ТБ — выработкой микобактериями иммуносупрессивных факторов [6]. У ПИН эти нарушения являются одним из проявлений продолжительной экзотоксикации [13].

Существенную роль в развитии иммунологических нарушений у этих лиц играют и иммунопатологические реакции, продукты которых оказывают альтерирующее воздействие на иммунциты. Эта роль особенно велика при ВИЧ-инфекции, а также у больных ЗО, ЛЗ и лиц, которым регулярно переливается кровь. В последнем случае усиление аутоиммунных процессов инициируется постоянным поступлением в организм клеток гетерологической крови [10]. У ПИН активизация аутоиммунных процессов может инициироваться их частым парентеральным инфицированием различными патогенами [5].

Представленные выше данные демонстрируют то, что иммунокомпрометация лиц из разных

ГВРПИ является результатом комплексного дезинтегрирующего воздействия на структурно-метаболический гомеостаз патологических процессов, связанных с имеющимися у них ФЗ, а также с применением для их лечения терапевтических средств, побочное действие которых приводит к иммунодепрессии.

Эти воздействия в итоге приводят к формированию в организме особых пограничных и даже патологических состояний, которые в случаях их инфицирования ВГВ или ВГС приобретают существенное клинко-патогенетическое значение в качестве преморбидного фона, на котором у них развиваются соответствующие гепатотропные вирусные инфекции [14, 15].

И хотя механизмы формирования и проявления таких преморбидных состояний у лиц из различных ГВРПИ могут быть различными, во всех случаях наиболее существенным патогенетическим компонентом становится наличие у них иммунологической недостаточности.

Надо особо подчеркнуть, что такая иммунокомпрометация имеет весьма важное патогенетическое, а в итоге и клиническое значение [16]. Последнее связано, прежде всего, с тем, что в патогенезе ГВ и ГС определяющую роль играют иммунопатологические процессы.

Учитывая, что иммунокомпрометация пациентов как таковая обычно играет роль фактора, ослабляющего иммунозависимое цитопатическое гепатотропное действие ВГВ и ВГС, можно ожидать, что у лиц, относящихся к ГВРПИ, будут преобладать вялотекущие или субклинические формы ГВ и ГС.

Однако однозначной трактовке препятствует то, что часть лиц из ГВРПИ подвергается воздействию ятрогенных факторов, оказывающих гепатотоксическое воздействие и в итоге приводящих к развитию у них субклинической дисфункции печени (СДП). У ПИН развитие СДП является результатом продолжительного применения некондиционных для парентерального введения форм наркотических препаратов, содержащих гепатотоксические примеси [13].

В этой связи отметим, что в наших наблюдениях у части лиц из нескольких ГВРПИ были выявлены лабораторные признаки СДП, которые чаще обнаруживались у больных ТБ, больных ЗО и ЛЗ и ПИН и заметно реже — у лиц с субклинической ВИЧ-инфекцией и находящихся на ГД больных ХПН [17].

Поэтому приходится учитывать, что наличие у этих же лиц СДП при их инфицировании ВГВ или ВГС может выступить в роли фактора, усугубляющего повреждение печени и, соответственно,отягощающего течение ГВ или ГС [18].

Очевидно, что при подобной амбивалентности действия на печень у таких пациентов вы-

сока вероятность усиления клинического полиморфизма и патоморфоза этих заболеваний. При этом определить а priori направленность изменений клинических проявлений и характера течения ГВ и ГС достаточно сложно, поскольку они, скорее всего, будут зависеть от соотношения между выраженностью иммунокомпрометации и признаками преморбидной СДП [19]. А поскольку величина этого соотношения у лиц из разных ГВРПИ может быть различной, клиническую значимость иммунокомпрометации в качестве фактора, способного влиять на течение ВГВ- и ВГС-инфекций и их клинические проявления у таких лиц, еще предстоит исследовать и оценить.

Надо также отметить, что наличие изначальной иммунокомпрометации лиц из ГВРПИ может затруднить серологическую диагностику ГВ и ГС и потребовать для ее осуществления специальных подходов.

Так, иммунокомпрометация у таких пациентов может стать причиной изменения обычной динамики появления серологических маркеров инфицирования. К примеру, у инфицированных лиц из некоторых ГВРПИ появление специфических антител может запаздывать на недели или даже месяцы, а их содержание в крови редко достигает достаточно высоких титров [16].

Другим примером может послужить и тот факт, что при ГВ и реже ГС у большинства больных ХПН, находящихся на ГД, активность аминотрансфераз в крови остается нормальной, что связывается с низкой интенсивностью иммунозависимой деструкции гепатоцитов, и лишь частично — с «вымыванием» молекул этих ферментов из крови и их инактивации в процессе проведения ГД [12].

И, наконец, изначальная иммунокомпрометация таких пациентов может затруднить решение вопросов, связанных с выбором адекватной стратегии и тактики лечения. К примеру, препараты альфа-интерферонов, оказывающие на иммунную систему выраженное, но не всегда однозначное воздействие, противопоказаны пациентам с лейкоцитопениями и другими признаками развития дисфункции иммунной системы. Между тем эти лабораторные признаки нередко выявляются у нуждающихся в противовирусной терапии больных ГВ и ГС из числа лиц, относящихся к некоторым из ГВРПИ [18].

Таким образом, изложенное выше демонстрирует, что в основе своеобразия лиц из большинства ГВРПИ как потенциальных больных ГВ или ГС лежит характерное для них преморбидное состояние, важнейшим и общим компонентом которого является их изначальная иммунокомпрометация — именно ее наличие позволяет объединить лиц из разных ГВРПИ в осо-

бый и достаточно многочисленный клинический контингент пациентов [15].

Вместе с тем, истинная роль иммунокомпрометации таких лиц в качестве фактора, способного влиять на развитие ВГВ- и ВГС-инфекций и их исходы, все еще остается малоизученной, а ее клиническое значение пока не получило объективной оценки.

Это обстоятельство с определенностью указывает на необходимость проведения специальных исследований круга вопросов, прямо или косвенно касающихся состояния иммунной системы названного контингента лиц, поскольку результаты таких исследований, по всей вероятности, смогут расширить теоретическую основу для дальнейшего совершенствования подходов к диагностике и, возможно, лечению вирусных гепатитов у лиц из названных групп высокого риска.

Литература

1. Шахгильдян, И.В. Паренеральные вирусные гепатиты / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. — М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003. — 383 с.
2. Дадашева, А.Э. О двух типах групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С: эпидемиологическое и клиническое значение / А.Э. Дадашева, М.К. Мамедов, М.И. Михайлов // В мире вирусных гепатитов. — 2011. — №1. — С. 12–14.
3. Михайлов, М.И. Показатели врожденного иммунитета у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / М.И. Михайлов [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2011. — №18. — С. 13–17.
4. Мамедов, М.К. Активность аденозиндезаминазы в лимфоцитах у лиц из некоторых групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / М.К. Мамедов [и др.] // Азербайджанский журнал метаболизма. — 2010. — №4. — С. 34–38.
5. Наркология : национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. — 730 с.
6. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю.Н. Левашева и Ю.М. Репина. — СПб.: Элби, 2006. — 515 с.
7. Мамедов, М.К. Современные представления о патогенезе онкологических заболеваний / М.К. Мамедов // Азербайджанский журнал онкологии. — 2005. — № 2. — С. 163–173.
8. Барлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Барлетт, Дж. Галлант, Л. Фам. — М.: Р. Валент, 2010. — 496 с.
9. Чупрасов, В.Б. Программный гемодиализ / В.Б. Чупрасов. — СПб.: Фолиант, 2004. — 288 с.
10. Рагимов А.А. Трансфузионная иммунология / А.А. Рагимов, Н.Г. Дашкова. — М.: ГОУ ВУНМЦ, 2004. — 269 с.
11. Мамедов, М.К. Метаболическая иммунодепрессия: механизмы развития и клиничко-патогенетическое значение / М.К. Мамедов // Биомедицина. — 2011. — № 2. — С. 3–10.
12. Дадашева, А.Э. Пациенты, находящиеся на программном гемодиализе как группа иммунокомпрометированных лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов // Биомедицина — 2010. — № 2. — С. 31–33.
13. Дадашева, А.Э. Показатели врожденного иммунитета у потребителей инъекционных наркотиков / А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов, М.К. Мамедов // Центрально-Азиатский журнал общественного здравоохранения. — 2010. — № 4. — С. 24–28.
14. Дадашева, А.Э. Особенности преморбидного статуса лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / А.Э. Дадашева // Биомедицина. — 2011. — № 1. — С. 3–11.
15. Мамедов, М.К. Лица из различных групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С, как потенциальные пациенты с особым преморбидным статусом / М.К. Мамедов, А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов // Медицинские новости (Минск). — 2011. — № 5. — С. 48–50.
16. Дадашева, А.Э. Аспекты клинического значения иммунокомпрометации лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / М.К. Мамедов, А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов // Биомедицина. — 2010. — № 1. — С. 16–19.
17. Дадашева, А.Э. Лабораторные признаки субклинической гепатоцеллюлярной дисфункции у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С / А.Э. Дадашева // Современные достижения азербайджанской медицины — 2011. — № 1. — С. 53–57.
18. Дадашева, А.Э. Патогенетические и клинические особенности лиц из групп с высоким риском, парентерального инфицированных вирусами гепатитов В и С // Украинский медицинский альманах. — 2011. — Т.14, № 3. — С. 34–37.
19. Мамедов, М.К. Лица из групп с высоким риском, парентерально инфицированные вирусами гепатита В и гепатита С, как иммунокомпрометированные пациенты с гепатоцеллюлярной дисфункцией / М.К. Мамедов, А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов // Азербайджанский медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 126–130.

Авторский коллектив:

Мамедов Мурад Киясович — заместитель генерального директора по научной работе Национального центра онкологии МЗ Азербайджанской республики, д.м.н., профессор; тел. +994-55-590-61-61; e-mail: m.mamedov@inbox.ru;

Дадашева Айбениз Эльмаровна — научный сотрудник Научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии МЗ Азербайджанской республики, к.м.н.; тел. +994-50-212-21-17, e-mail: aibeniz@inbox.ru;

Михайлов Михаил Иванович — директор Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН; тел.: +7(498)540-90-07, e-mail: michmich2@yandex.ru.

РОЛЬ ПРИЖИЗНЕННЫХ И ПОСМЕРТНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ИНФЕКЦИОНИСТА

В.А. Цинзерлинг^{2,3}, Ю.В. Лобзин^{1,2}, В.Е. Карев^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург;

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург;

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Role of clinical and postmortem morphological investigations in practice of infectionist

V.A. Zinserling^{2,3}, Yu.V. Lobzin^{1,2}, V.E. Karev^{1,2}

¹Research Institute of children's infections, Saint-Petersburg

²Northwest state medical university of I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

³Saint-Petersburg state university, Saint-Petersburg

Резюме. В статье проводится анализ результатов собственных многолетних клинико-морфологических сопоставлений и некоторых данных литературы. Показано, что морфологические исследования играют важнейшую роль для диагностики многих инфекций, оптимизации терапии, контроля за эффективностью лечения, прогнозирования течения заболеваний. Результаты патолого-анатомических вскрытий помогают не только проанализировать течение заболевания в конкретном наблюдении, но и помогают в разработке вопросов патогенеза. Весьма информативными являются и морфологические методы исследования экспериментальных материалов.

Ключевые слова: клинико-морфологические сопоставления, биопсии, патолого-анатомические вскрытия, моделирование на животных.

Abstract. In the paper are analyzed the results of author's own long term experience in clinico-pathological correlations and some literary data. It is shown that morphological investigations play an important role in diagnostics of many infections, optimization of therapy, control of efficacy of the treatment and prognosis of the disease course. The results of the autopsy help not only to analyze the course of the illness in the concrete case, but also help in study of pathogenesis. Very informative are also the results of morphological investigations in animal models of infections.

Key words: clinico-pathological correlations, biopsies, autopsies, animal models.

Инфекционная патология в настоящее время является одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от инфекций в мире ежегодно умирает почти треть людей — 16 млн человек [1]. В развивающихся странах в структуре смертности лидируют ВИЧ, брюшной тиф, дизентерия, туберкулез и малярия. В индустриальных странах с биологическими агентами связывают развитие таких заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет, ряд злокачественных опухолей. Обсуждается значение биологических возбудителей в развитии гломерулонефритов, демиелинизирующих заболеваний, болезни Альцгеймера, эпилепсии, болезни Крона, ревматизма, системных васкулитов, врожденных аномалий развития. Рассматривается роль микроорганизмов в патогенезе бронхиальной астмы, интерстициальных болезней легких, системной красной волчанки. Общеизвестна онкогенная роль таких возбудителей, как вирусы Эпштейна —

Барр, папилломы человека, гепатитов В и С, JVC, хеликобактера. Возможное значение в онкогенезе не исключается и для других возбудителей [2]. В литературе последних лет закрепился и термин «воспалительная псевдоопухоль», представляющая собой переходный процесс между хроническим воспалением и опухолью [3].

В настоящее время продолжают открывать новых возбудителей, причём в последние десятилетия их число возрастает. Тем не менее, по экспертным оценкам, известны только 4% вирусов, 12% бактерий и около 10% грибов из их общего предполагаемого количества [2].

В России сохраняют свое значение многие «классические» инфекции. Если некоторые из них — туберкулез, дизентерия Зонне и Флекснера, вирусные гепатиты не теряли своей актуальности, то в отношении других заболеваний в настоящее время используют термин «возвращающиеся». К ним в настоящее время принято относить дифтерию, лихорадку Западного Нила, омскую и

крымскую геморрагические лихорадки, дизентерию Шига, холеру, малярию, сыпной тиф. Весьма актуальны и такие, не включенные в 1 класс МКБ, заболевания как грипп, пневмонии, хеликобактериоз. Опыт работы с ними и данные литературы свидетельствует о необходимости уточнения взглядов на их патогенез, диагностику и вопросы клинико-морфологических сопоставлений. Для нашей страны также характерен неуклонный рост и таких заболеваний, как ВИЧ-инфекция, туберкулёз, хронические вирусные гепатиты, поверхностные и инвазивные микозы. Велика роль и ряда инфекций, передаваемых половым путем, прежде всего, генитального герпеса, хламидиозов и микоплазмозов. Многие аспекты их пато- и морфогенеза нуждаются в комплексном изучении [2]. Нельзя исключить и возможность возвращения ряда карантинных инфекций, сведения о которых базируются на результатах исследований, выполненных в первой половине прошлого века.

Приводимые в официальных источниках статистические данные по заболеваемости и смертности от инфекций имеют лишь относительную достоверность. По экспертным оценкам, в России происходит от 30 до 50 млн случаев инфекционных заболеваний, экономический ущерб от которых в настоящее время не подсчитан [2]. Мы уверены, что истинное значение инфекций в России значительно больше. Это связано с целым комплексом факторов, среди которых важное значение имеет непроведение во многих случаях полноценных патолого-анатомических вскрытий или недоучёт их данных.

Необходимо отметить, что, несмотря на значительное число современных исследований, посвященных отдельным аспектам, прежде всего молекулярной биологии ряда патогенов, эпидемиологии, диагностике и лечению наиболее актуальных заболеваний, отдельные стороны проблемы остаются в тени. Это, в первую очередь, относится к вопросам патоморфологии. В литературе не приводится полной морфологической характеристики ни одной из вновь открытых инфекций.

Основное значение для клинической диагностики инфекций придают разнообразным микробиологическим и серологическим методам. В последнее время в качестве наиболее достоверного стали рассматривать ПЦР. Отдавая должное существующим подходам, нельзя не обратить внимание на два обстоятельства: 1) в части наблюдений при многих заболеваниях, безусловно, инфекционной природы, все использованные тесты оказываются отрицательными; 2) при одновременном использовании многих методов их результаты практически никогда полностью не совпадают. Можно предполагать, что в ряде случаев мы имеем дело с ещё не известными патогенами, в других — с малоизученными формами возбудителя и его тканевых инги-

биторов. Во многих случаях имеет значение несовершенство использованных методов, неоптимальные сроки и объекты исследования.

В настоящее время принято использовать следующие термины [2]. Инфекция — широкое общепатологическое понятие, характеризующее проникновение патогенного возбудителя в другой более высокоорганизованный, растительный или животный организм и последующее их антагонистическое взаимоотношение. Инфекционный процесс — ограниченное во времени взаимодействие микро- и макроорганизма, протекающее в определенных условиях внешней среды, проявляющееся на всех уровнях организации, начиная от молекулярного и кончая организменным. Под инфекционной болезнью понимают конкретную форму инфекционного процесса, имеющую характерные нозологические признаки.

В России и, в частности, в Санкт-Петербурге, существует многолетняя традиция успешного плодотворного сотрудничества клиницистов, микробиологов и патоморфологов. В XIX в. мы знаем много выдающихся деятелей медицины, которые являлись универсальными специалистами, одновременно владеющими методами, характерными для различных современных специальностей. Так, великий хирург Н.И. Пирогов занимался как лечением больных холерой, так и вскрытием их трупов. М.И. Афанасьев в Клиническом институте Елены Павловны (будущий ГИДУВ, МАПО) совмещал административную (ректора) и клиническую работу с научными исследованиями в области бактериологии и патологической анатомии (его именем долгое время называлась гемофильная палочка).

В XX в. мы также знаем много примеров плодотворного сотрудничества патологоанатомов и клиницистов. Основатель школы детских инфекционистов Ленинграда профессор М.Г. Данилевич свои исследования скарлатины, кори, дифтерии и др. проводил на базе Василеостровской детской инфекционной больницы в тесном сотрудничестве с профессором В.Д. Цинзерлингом. Заведующий патолого-анатомическим отделением Инфекционной больницы им. С.П. Боткина Ю.Н. Даркшевич щедро предоставлял свои материалы по гепатитам всем клиническим кафедрам, размещающимся на этой базе. Весьма плодотворным было сотрудничество видного патологоанатома профессора А.В. Цинзерлинга с детскими инфекционистами А.Л. Либовым, В.Н. Бондаревым, А.Т. Кузьмичевой, Г.А. Тимофеевой как в Институте детских инфекций, так и в Педиатрическом институте по самой разнообразной инфекционной патологии.

Наш собственный многолетний опыт проведения клинико-морфологических сопоставлений в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Медицинской академии последипломного образования,

Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина, НИИ детских инфекций позволяет сформулировать значение прижизненных и посмертных морфологических исследований следующим образом.

Прежде всего, нужно остановиться на диагностических аспектах. Существует ряд инфекционных процессов, для которых морфологическая (гистологическая и цитологическая) диагностика оказывается ведущей, а иногда и единственной: пневмоцистоз, риноспоридиоз, актиномикоз, зигомикоз, трихинеллёз, малярия, бластомикоз и гистоплазмоз (рис. 1).

При многих других инфекционных заболеваниях стандарты клинической диагностики отдают приори-

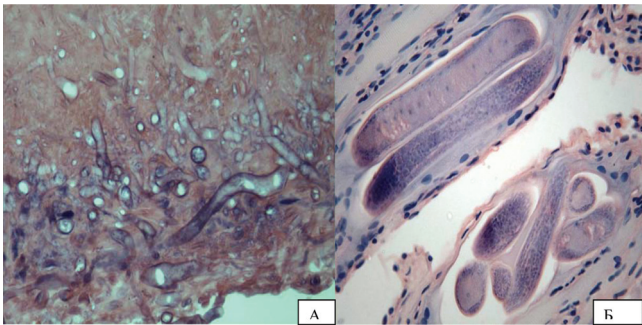


Рис. 1. Инфекции, диагностика которых осуществляется преимущественно гистологически. Биопсии. Окраска гематоксилин-эозином. Ув.600.
А. Зигомикоз кожи. Б. Трихинеллёз мышц

тет другим разнообразным методам, однако наш собственный опыт и при них говорит, что прижизненная, а иногда и посмертная морфологическая диагностика иногда оказывается первичной. К таким заболеваниям возможно отнести туберкулёз, токсоплазмоз, аспергиллёз, криптококкоз, сифилис (рис. 2).

У многих пациентов клинико-лабораторные данные позволяют сформулировать диагноз лишь в самой общей форме, например хронический гепатит,

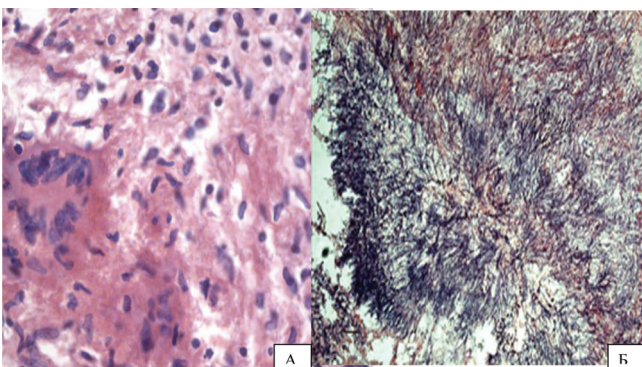


Рис. 2. Инфекции, диагностика которых нередко осуществляется гистологически. Материалы вскрытий. Окраска гематоксилин-эозином. А. Туберкулёз головного мозга у ребенка раннего возраста. Ув. 800.
Б. Аспергиллёз легких у взрослого. Ув. 100

без уточнения его природы. Для различения процессов вирусной, аутоиммунной и наследственной природы исследование пункционных биопсий вносит решающий вклад. В отдельных наблюдениях иммуногистохимические исследования позволяют верифицировать этиологию процесса в тех наблюдениях, где лабораторные исследования крови дали отрицательный или неопределенный результат (рис. 3). Особо важное значение имеет разграничение патологических процессов, обусловленных известными гепатотропными вирусами, биологическими возбудителями неустановленной природы, связанными с аутоиммунными реакциями и наследственными (метаболическими) нарушениями.

Современная терапевтическая стратегия лечения хронических вирусных гепатитов подразумевает учёт активности процесса (grade) и степени фиброза (stage). Хотя в клинике и предлагаются

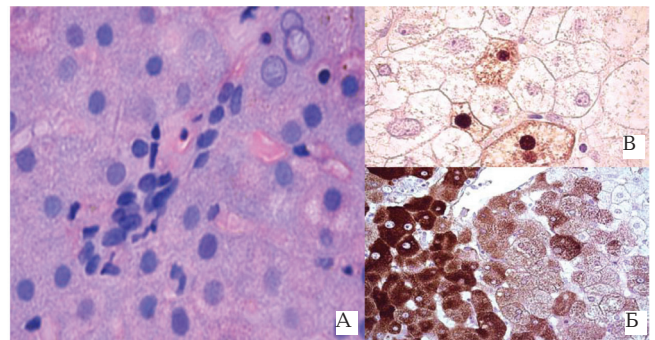


Рис. 3. Типичные морфологические проявления хронического вирусного гепатита В в биопсиях печени. Ув. 600. А. Гистологическая картина. Окраска гематоксилин-эозином.
Б. HBsAg — иммуногистохимическая реакция.
В. HBsAg иммуногистохимическая реакция

различные неинвазивные методы оценки этих показателей, биопсия остаётся одним из наиболее распространенных и надежных способов.

В настоящее время одним из наиболее активно развивающихся направлений в медицине, особенно в онкологии, является таргетная терапия, подразумевающая индивидуальный подбор схем лечения для каждого пациента. В инфектологии этот подход также развивается, и у нас есть опыт использования результатов морфологического исследования биопсийного, цитологического материала и последов при обосновании лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, хроническими вирусными гепатитами, внутриутробными инфекциями.

Важнейшее значение морфологические исследования имеют и для контроля эффективности проводимого этиотропного лечения. В качестве примеров такой совместной работы клиницистов и клинических патологов можно привести исследование повторных биопсий печени и при

неэффективности назначенной терапии. Весьма актуальна и цитологическая оценка бронхоальвеолярных смывов в динамике для оценки эффективности антимикотического лечения у онкогематологических больных, спинно-мозговой жидкости с криптококковым менингитом у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Перспективным представляется и более широкое использование цитологического исследования мазков из уретры для контроля за лечением урогенитальных инфекций.

Среди тех вопросов, на которые клиницисты хотели бы получать ответы от морфологов, важнейшее место занимают прогностические критерии. Прогностические и предсказывающие аспекты патолого-анатомической диагностики (pathology — prognostic and predictive) даже стали девизом XXIII Европейского конгресса патологов, проходившего в августе — сентябре 2011 г. в г. Хельсинки. В области инфектологии разработка таких критериев особенно трудна. Мы располагаем данными о большой информативности исследований биопсий печени, последов, спинно-мозговой жидкости. При хронических вирусных гепатитах мы придаем существенное значение определению пролиферативной активности гепатоцитов, которая наиболее достоверно может быть определена с помощью иммуногистохимического выявления антигена Ki67, с последующей компьютерной морфометрической обработкой полученных изображений [4]. Повышенная пролиферативная активность достоверно коррелирует с тяжестью заболевания и более неблагоприятным прогнозом (рис. 4).

Прогностическое значение морфологических исследований последов плодотворно изучалось в школе А.В. Цинзерлинга [5 — 7], но, к сожалению, до сих пор такая оценка на практике проводится лишь в весьма ограниченном объеме. Нельзя не отметить,

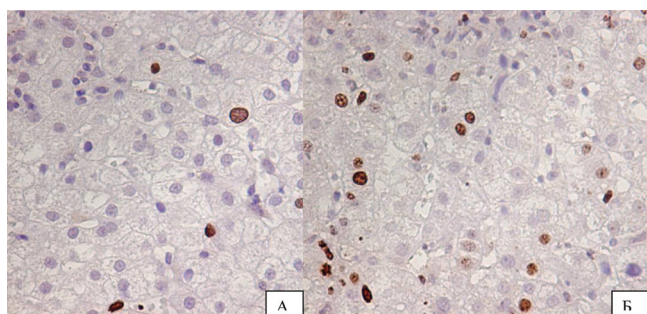


Рис. 4. Проллиферативная активность гепатоцитов, коррелирующая с тяжестью течения заболевания. Иммуногистохимическая реакция с выявлением антигена Ki67. Ув. 600 А. Низкая активность (0,5%). Б. Высокая активность (2,5%)

что выявление антигенов вирусов гепатита В и С, а также ВИЧ в плодной части плаценты безусловно свидетельствует о высоком риске внутриутробного

инфицирования (рис. 5). Следует, однако, отметить что многие аспекты этих перинатальных инфекций ещё нуждаются в комплексном изучении.

Важность изучения непосредственных причин смерти при жизнеугрожающих инфекциях очевидна, однако в литературе они обсуждаются сравнительно редко. Безусловно, квалифицированно судить о них возможно только с учётом результатов полноценно проведенных патолого-анатомических

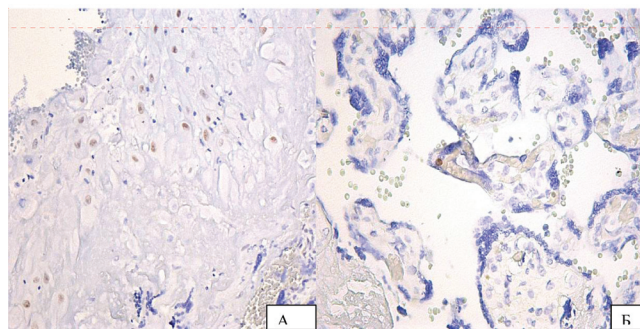


Рис. 5. НВс-антиген в плаценте. Иммуногистохимическая реакция. Ув. 600. А. Децидуальная оболочка. Б. Хориальные ворсинки

вскрытий. Приводим наши данные о непосредственных причинах смерти при хронических вирусных гепатитах, по данным ПАО КИБ им. С.П. Боткина (рис. 6). Обращает на себя внимание скромная роль печеночной комы и довольно существенное значение флегмоны кишечника, приводящей к разлитому гнойному перитониту (рис. 7). Это осложнение хотя и было впервые описано уже довольно давно, сравнительно редко упоминается в литературе, механизмы его развития нуждаются в дальнейшем изучении.

Большое клиническое значение имеет и точное определение непосредственных причин смерти в каждом летальном исходе при гриппе. Наш опыт [8] позволяет говорить, что в одних случаях ведущую роль играет респираторный дистресс-синдром (диффузные альвеолярные поражения), в других — местные осложнения в виде тяжелых пневмоний при бактериальной суперинфекции, в третьих — развитие генерализованной вирусной инфекции, как правило, с поражением головного мозга, в четвертых — обострение течения хронических соматических заболеваний, прежде всего ишемической болезни сердца за счёт дестабилизации атеросклеротических бляшек.

В отечественной практике традиционно важное значение придается сравнению клинического и патолого-анатомического диагноза, хотя критерии оценки наличия их расхождения и его степень не могут быть полностью объективизированы. Несмотря на то, что официально регистрируется сравнительно небольшой процент расхождений между основными



Рис. 6. Непосредственные причины смерти при хронических вирусных гепатитах. По данным ПАО КИБ им. С.П. Боткина

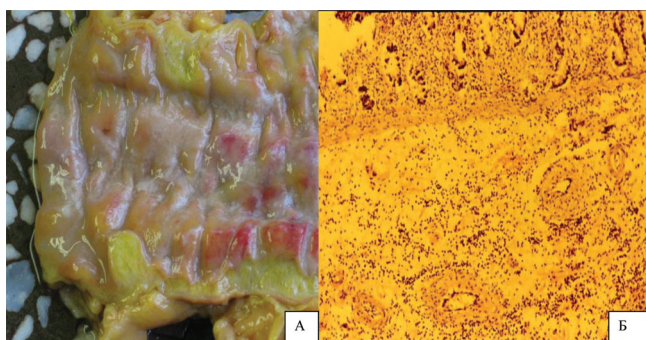


Рис. 7. Флегмона кишечника — характерное осложнение хронических вирусных гепатитов. А. Макроскопическая картина. Б. Микроскопическая картина. Массивная нейтрофильная инфильтрация подслизистой оболочки. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200

ми заключительными диагнозами, сформулированными клиницистами и патологоанатомами, говорить о малой информационной ценности патолого-анатомических вскрытий неверно. По нашему опыту при проведении детального посмертного морфологического и лабораторного исследования клинический диагноз уточняется, зачастую весьма существенно, в подавляющем большинстве случаев. В настоящее время такие коррекции представлений о пациентах наиболее часты при туберкулезе, гриппе, цитомегалии, герпесе, криптококкозе. В качестве примера можно привести язвенные поражения подвздошной кишки при генерализованном туберкулезе, которые крайне редко распознаются клинически.

Широкое внедрение в клиническую практику инвазивных методов диагностики, сильно действующих препаратов, а также возможные ошибки медицинского персонала разных категорий делают неизбежным появление ятрогенной патологии. Очевидно, что её профессиональный анализ не может не включать данных патолого-анатомических вскрытий.

Структура смертности относится к важнейшим показателям, характеризующим медико-социальное благополучие любого региона. Не требует доказательств тот факт, что достоверные статистические данные должны базироваться в том числе на результатах квалифицированно проведенных патолого-анатомических вскрытий, хотя бы в рамках репрезентативной выборки. К сожалению, официальные данные, касающиеся многих нозологических форм, в том числе инфекций, по ряду регионов мира нельзя считать достоверными именно по этой причине.

С сожалением приходится констатировать, что наши знания патогенеза большинства инфекционных заболеваний ещё несовершенны, что затрудняет разработку оптимальной тактики их лечения. Наш многолетний опыт изучения биопсий печени позволяет констатировать, что изучение механизмов повреждения клеток, регенерации, фиброгенеза и гепатоканцерогенеза при естественном и модифицированном течении заболевания, основанное на количественной оценке результатов иммуногистохимических исследований, может послужить основой для усовершенствования терапевтической тактики [4, 9].

Проведенные нами клинико-морфологические сопоставления во всех случаях летальных исходов от брюшного тифа, начиная с 1948 г., позволили уточнить ряд аспектов патогенеза этого заболевания. Нам удалось показать, что правильнее говорить не о стадиях заболевания, характеризующихся определенными морфологическими изменениями пейеровых бляшек, а об этапах их изменений. У одного пациента изменения пейеровых бляшек как правило находятся на разных стадиях [10].

Многие аспекты патогенеза и патоморфологии инфекционных заболеваний оптимально изучать на экспериментальных моделях. В последние годы нам удалось подтвердить возможность непосредственного поражения головного мозга разными штаммами вируса гриппа А на классической модели с интраназальным заражением белых мышей [11]. На модели криптококкоза с внутривенным заражением мышей штаммами криптококка с разной вирулентностью удалось показать, что свойства возбудителя влияют на площадь периваскулярных кист в головном мозге, форму и размер возбудителя, толщину липополисахаридной капсулы [11].

Первые наблюдения смешанных инфекций относятся к давнему времени [12]. В настоящее время очевидно, что они встречаются достаточно часто. Однако в литературе имеются лишь скудные данные об их клинической значимости, механизмах развития и особенностях структурных изменений. В настоящее время, с нашей точки зрения, особо важное значение смешанные инфекции имеют при ВИЧ-инфекции в стадии СПИД, респираторных, кишечных и нейроинфекциях. Они могут быть об-

условлены самыми разными сочетаниями вирусов, бактерий, микоплазм и грибов. Разные возбудители в организме пациента, безусловно, оказывают друг на друга неоднозначное влияние, которое ещё нуждается в комплексном изучении. Важно отметить, что в отдельных случаях нам удастся документировать колокализацию разных возбудителей [13].

Возвращаясь к проблеме значения биологических возбудителей для развития неинфекционных заболеваний, хотелось бы добавить, что нам недавно удалось показать значение хламидий для развития посттравматических энцефалитов [14].

В заключение хотелось бы ещё раз подчеркнуть значение и перспективность клинко-лабораторно-морфологических сопоставлений практически при всех инфекционных процессах. Необходимо гармоничное сочетание традиционных, хорошо зарекомендовавших себя методов и новейших технологий, таких как иммуногистохимия, гибридизация *in situ*, ПЦР *in situ*, молекулярно-генетический анализ после лазерной микродиссекции, использование конфокальной микроскопии. Отрадно, что методические возможности тканевых исследований быстро совершенствуются. При этом, кроме соответствующего материального обеспечения, очень важен корректный выбор объектов исследования с постановкой адекватных задач. В условиях нашей страны важнейшее значение приобретает корректность использования современных методов. К сожалению, в отдельных отечественных исследованиях приходится встречаться с постановкой иммуногистохимических реакций без необходимых контролей, неправильной трактовкой диффузного артефакциального окрашивания ткани и т.д.

Очевидно, что тканевая микробиология может существенно содействовать прогрессу в самых различных областях медицины при решении как теоретических, так и сугубо практических задач. Решение как теоретических проблем, так и практических диагностических задач должно строиться на комплексном подходе.

Авторский коллектив

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий лабораторией патоморфологии и цитологии, профессор кафедры микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел. + 7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru;

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, д.м.н., профессор; тел: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

Карев Вагим Евгеньевич — заведующий лабораторией патоморфологии Научно-исследовательского института детских инфекций, доцент кафедры микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел. + 7-921-954-04-66.

Литература

1. Брико, Н.И. Глобализация и эпидемический процесс / Н.И. Брико, В.И. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 4. — С. 4 — 10.
2. Лобзин Ю.В. Инфекционные заболевания человека: некоторые нерешенные вопросы терминологии, диагностики и патоморфологии / Ю.В. Лобзин, В.А. Цинзерлинг // Вестник СПбМАПО. — 2009. — Т.1, № 2. — С. 3—9.
3. Damjanov, I. Inflammatory pseudotumor / I. Damjanov // Current topics in histology and pathology // Scientific papers collected. — St. Petersburg, 1994. — P. 37—40.
4. Шапиро, И.Я. Гепатоцеллюлярная карцинома, ассоциированная с вирусом гепатита В / И.Я. Шапиро, В.Е. Карев. — М.: Трада Лтд, 2007. — 144 с.
5. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: Сотис, 2002. — 346 с.
6. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений : руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб.: Элби СПб, 2002. — 351 с.
7. Цинзерлинг, В.А. Роль массовых морфологических исследований последа для прогнозирования состояния новорожденного / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Арх. патологии. — 1997. — № 5. — С. 58—61.
8. Цинзерлинг, В.А. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом H1N1v в 2009—2010 гг. / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Арх. патологии. — 2011. — № 5. — С. ...
9. Кареев, В.Е. Вирусные гепатиты (к стандарту патологоанатомического исследования) / В.Е. Карев, В.А. Цинзерлинг // Библиотека патологоанатома. — 2011. — Вып. 123. — С. 1—74.
10. Лобзин, Ю.В. Узловые вопросы патогенеза брюшного тифа / Ю.В. Лобзин, А.Н. Коваленко, В.А. Цинзерлинг // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 1. — С. 55—59.
11. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики : руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. — 2-е изд., испр. и доп. — СПб.: Элби-СПб., 2011. — 583 с.
12. Цинзерлинг А.В. Роль вирусно-бактериальных ассоциаций при менингитах у детей / А.В. Цинзерлинг [и др.] // Арх. патологии. — 1976. — № 11. — С. 60—66.
13. Цинзерлинг, В.А. Важнейшие проблемы морфологической диагностики при ВИЧ-инфекции / В.А. Цинзерлинг // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2009. — № 2. — С. 31—37.
14. Вайншенкер, Ю.И. Хроническая хламидийная инфекция как причина демиелинизации и васкулита центральной нервной системы: некоторые аспекты / Ю.И. Вайншенкер [и др.] // Вестник СПб Университета. — Серия 11. Медицина. — 2009. — № 1. — С. 91—98.

РОЛЬ CHLAMYDIA TRACHOMATIS ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ IGA-НЕФРОПАТИИ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА БОЛЬНОГО

И.А. Ракитянская, Т.С. Рябова

Больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург

The role of Chlamydia Trachomatis in renal tissue in the pathogenesis IGA-nephropathy related to age

I.A. Rakityanskaya, T.S. Ryabova

Hospital of Holy Martyr George, Saint-Petersburg

Резюме. IgA-нефропатия является наиболее часто встречающейся формой первичного гломерулонефрита в мире и поэтому сегодня активно изучаются механизмы развития этого заболевания. В нашем исследовании проведен анализ биопсии почек у 117 больных IgA-нефропатией на присутствие антигена Chlamydia trachomatis до и после 60 лет. В работе показано, что присутствие C. trachomatis в гломерулярной зоне влияет на выраженность сегментарного склероза ($p < 0,05$), а присутствие ее в интерстиции — на размер клубочка ($p < 0,02$) и выраженность дистрофии эпителия канальцев ($p < 0,02$) независимо от возраста больного. Также выявлено влияние этого антигена на выраженность местного иммунного ответа почечной ткани. У больных до 60 лет C. trachomatis в клубочке влияет на количество клеток фенотипа CD25 ($p = 0,04$) и CD19/κ ($p = 0,034$) в составе гломерулярного инфильтрата; наличие антигена в интерстиции влияет на экспрессию CD95 (APO-1/Fas) ($p = 0,038$) мононуклеарами инфильтрата и формирование депозитов C5b-C9 ($p = 0,042$) в интерстициальном пространстве. У больных старше 60 лет присутствие C. trachomatis в гломерулярной зоне влияет на экспрессию TNF-α ($p = 0,039$) в клубочке; наличие C. trachomatis-антигена в интерстиции оказывает влияние на количество клеток CD71 ($p = 0,025$) в составе интерстициального инфильтрата. На основании полученных результатов нами сделан вывод, что присутствие антигена Chlamydia trachomatis оказывает влияние на развитие и течение заболевания и является этиологическим фактором у больных IgA-нефропатией независимо от возраста.

Ключевые слова: IgA-нефропатия, Chlamydia trachomatis, патогенез, возраст.

Abstract. IgA-nephropathy is the most common form of primary glomerulonephritis in the world and therefore the mechanisms of this disease are actively explored. In our study, an analysis of renal biopsy tissue from 117 patients IgA-nephropathy in the presence of Chlamydia trachomatis antigen related to age (before and after 60 years). It was shown that the presence of C. trachomatis in the glomerular zone influence on the severity of segmental sclerosis ($p < 0.05$), and its presence in the interstitium affect on the size of the glomeruli ($p < 0.02$) and severity of degeneration of epithelial tubules ($p < 0.02$) regardless of patient age. It was shown the effect of C. trachomatis on the expression of local immune response of kidney tissue. In patients under 60 years: C. trachomatis in the glomeruli affects the number of cells of the phenotype CD25 ($p = 0,04$) and CD19 / κ ($p = 0,034$) in the glomerular infiltration and the presence of antigen in the interstitium affect the expression of CD95 (APO-1/Fas) ($p = 0,038$) by mononuclear cells infiltration and formation of deposits S5b-C9 ($p = 0,042$) in the interstitial space. In patients older than 60 years of presence C. trachomatis in the glomerular zone impacts on the expression of TNF-α ($p = 0,039$) in the glomeruli, the presence of antigen in interstitium affect the number of cells CD71 ($p = 0,025$) in the interstitial infiltrate. Based on these results, we concluded that the presence of Chlamydia trachomatis antigen has an impact on the development and course of the disease and is the etiologic agent in patients with IgA-nephropathy, regardless of age.

Key words: IgA-nephropathy, Chlamydia trachomatis, pathogenesis, age.

Введение

IgA-нефропатия (болезнь Берже) во всем мире является наиболее распространенной формой хронического пролиферативного гломерулонефрита. Частота выявления IgA-нефропатии колеблется в широких пределах от 4,7% до 52%. В Европе и США на эту форму гломерулонефрита приходится 39,4 – 60,0% больных гломерулонефритом.

Вопрос об этиологии IgA-нефропатии постоянно обсуждается в литературе. В последние годы опубликовано много работ, посвященных изучению роли вирусной инфекции в развитии IgA-нефропатии. Механизм повреждения почек вследствие инфекции включает в себя прямое вторжение инфекционных патогенов и осаждение комплекса антиген – антитело в почечной ткани с последующим разви-

тием иммунопатологической реакции [1]. Впервые поражение почек при генерализованном хламидиозе было описано В.И. Покровским и К.М. Лобаном в 1984 г. в Казахстане. Инфекция *Chlamydia tr.* является наиболее распространенным заболеванием, передаваемым половым путем, восприимчивость достигает 100%, с наибольшей частотой она развивается у лиц с проявлениями иммунодефицита [2]. У больных IgA-нефропатией повышено содержание антител класса IgA и IgG к *Chlamydia*, то есть наличие активной хламидийной инфекции может способствовать образованию избыточного количества иммунных комплексов и тем самым приводить к развитию гломерулонефрита [3]. В работе I. Ohsawa et al. [4] описан случай развития клинко-лабораторной картины гломерулонефрита (макрогематурия, умеренная протеинурия, увеличение содержания IL-6 в сыворотке крови и моче) у женщины с хламидийным сальпингитом. При микроскопии почечного биоптата была выявлена картина иммунокомплексного гломерулонефрита с богатым лимфоидным инфильтратом в интерстиции. Терапия левофлоксацином оказалась успешной и в отношении сальпингита и почечных изменений. Авторы работы сделали вывод, что хламидийный сальпингит может играть определенную роль в развитии гломерулонефрита за счет стойкой активации иммунной системы.

Известно, что амплитуда системного и местного иммунного ответа на инфекционные антигены принимает участие в нарушении функции почек и в развитии IgA-нефропатии. Эффекторными иммунными клетками (моноциты, макрофаги, дендритные клетки (DC), естественные киллеры (ЕКК) и NK-Т-клетки) способны идентифицировать бактериальные и вирусные протеины, фрагменты ДНК и РНК через Toll-like-рецепторы (TLRs) [5], которые относятся к большой группе трансмембранных высокоспецифических рецепторов. Экспрессируются TLRs на антигенпрезентирующих клетках (APC) (DC, В-лимфоциты, макрофаги) и неиммунных клетках различных органов (сердце, печень, почки и др.) [6]. После узнавания патогенных микроорганизмов TLRs индуцируют внутриклеточные сигнальные пути, наступает стимуляция TLR, которая приводит к продукции цитокинов, интерферона I типа и хемокинов [7]. При активации макрофагов с экспрессией СС-хемокинов и СС-хемокиновых рецепторов образуется дополнительная лейкоцитарная инфильтрация в зоне повреждения ткани, а созревание DC приводит к эмиграции из мест тканевого повреждения антигенов и провоспалительных сигналов Т-клеток, что является необходимым условием для активации приобретенного иммунного ответа [8]. Активация иммунного ответа, обусловленная TLRs, может играть роль в патогенезе иммунокомплексных заболеваний почек, обусловленных *Chlamydia trachomatis*-инфекцией, в том числе в развитии IgA-нефропатии.

Показано, что в поражении почек играют роль как стимуляция TLRs + -лейкоцитов, так и раздражение TLRs, которые экспрессируются непосредственно клетками почечной ткани [9]. Однако специфические иммунные механизмы, участвующие в патогенезе хламидийной инфекции, приводящей к развитию IgA-нефропатии, активации TLRs и нарушению фазы врожденного и адаптивного иммунного ответа, в настоящее время во многом неясны. Хламидийные компоненты, такие как липолисахарид (LPS) и хламидийный протеин теплового шока 60 (сHSP60), идентифицируются TLR4. Интактные *Chlamydia tr.* стимулируют клетки врожденного иммунитета посредством TLR2, который может активироваться также HSP60 [10]. TLR-опосредованная активация иммунных клеток бактериальными продуктами, как внутри почки, так и вне, способна вызывать повреждение почечной паренхимы, посредством TLR9 [9]. TLR9 был идентифицирован как рецептор для бактериальной и вирусной ДНК, содержащий специфическую часть, включая последовательность неметилированного цистеин-гуанозин динуклеотида (CpG). У человека TLR9 экспрессируется на плазматоидных DC, В-лимфоцитах и индуцирует продукцию I типа IFN (α/β) и синтез противовирусных цитокинов, которые уничтожают инфицированные клетки [11]. Очевидно, что индивидуальная роль этих рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9) имеет значение, тем не менее, показано, что важную роль играет и молекула адаптера MyD88 в генерации иммунного ответа к *Chlamydia*-инфекции [12]. В ответ на хламидийную инфекцию активируется фактор транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells) [13], который играет центральную роль в контроле экспрессии провоспалительных генов цитокинов, хемокинов, молекул адгезии [14], а также индуцирует экспрессию активных компонентов NF κ B (p65 и p50) [15, 16]. Развивающееся снижение местного Т-клеточного ответа в почечной ткани и уменьшение продукции IFN- γ способствует латентной *Chlamydia trachomatis*-инфекции с развитием воспаления или иммунопатологической реакции, что и наблюдается при IgA-нефропатии [17].

Цель исследования — изучение влияния отложений *Chlamydia trachomatis* в почечной ткани на клинко-морфологическую картину и формирование местного иммунного ответа у больных IgA-нефропатией с учетом возраста.

Материалы и методы

В исследование были включены 117 больных IgA-нефропатией от 19 до 74 лет, средний возраст составил $36,37 \pm 1,56$ лет. Женщин и мужчин было 29% и 71% соответственно. Диагноз был подтвержден при проведении световой и иммунофлюоресцентной микроскопии биоптатов ткани почек, получен-

ных путем прижизненной пункционной биопсии. IgA-нефропатия при геморрагическом васкулите Шенлейн-Геноха в исследование не включалась. Кроме диагностической световой и иммунофлюоресцентной микроскопии почечного биоптата, у всех больных проводилось исследование состава лимфоидного инфильтрата в клубочке и в интерстиции. Абсолютное количество клеток в составе инфильтрата рассчитывалось на каждый клубочек, аналогично в пяти полях зрения в интерстиции. Определяли абсолютное количество клеток с помощью моноклональных антител с маркерами CD3, CD4, CD8, CD71, CD25, CD19/λ, CD19/κ, TdT + -клетки, CD95(APO-1/Fas), HLA-DR-DP-DQ/CD8 с Fitc-меткой («Dako», Германия). Кроме диагностической световой и иммунофлюоресцентной микроскопии, у всех больных определяли экспрессию провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-1β и IL-6 в клубочке и в интерстиции, с помощью моноклональных антител («R&D systems»), а также мембраноатакующего комплекса компонента МАК (C5b-C9) («Dako», Германия). Использовался непрямой метод с мышинной сывороткой, меченой Fitc («Dako»). Оценивалась интенсивность свечения в баллах (0–3), характер и расположение цитокинов в клубочках и в интерстиции. Также было проведено изучение антигена Chlamydia trachomatis в ткани с использованием моноклональных антител («Dako», Германия).

Длительность заболевания от первой клинической манифестации до проведения морфологического исследования и постановки диагноза составила $37,20 \pm 8,8$ месяцев, т.е. около 3 лет. В ходе работы нами было проведено изучение:

1) клинической картины (начало болезни — связь с простудными заболеваниями, длительность болезни, первые клинические проявления — макрогематурия, отеки, гипертензия, цифры артериального давления);

2) морфологических изменений с учетом выявленного антигена;

3) состав лимфоидного инфильтрата, экспрессия цитокинов и комплекса C5b-C9, присутствие Chlamydia trachomatis в биопсийной ткани почки.

В ходе исследования больные были разделены на две возрастные группы: 1 группу составили 98 пациентов в возрасте до 59 лет включительно

(средний возраст $36,92 \pm 1,96$ года); 2 группу — 19 пациентов старше 60 лет (средний возраст $68,80 \pm 1,44$ лет).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических критериев с помощью программы STATISTICA (версия 6). Групповые результаты представлены в виде средней $\pm$ стандартная ошибка от средней ($M \pm \text{Standard Error}$). Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При исследовании Chlamydia trachomatis в почечной ткани у больных было показано, что антиген выявляется у 88,4% больных до 60 лет и у 75% больных старше 60 лет. У большей части больных IgA-нефропатией нет выраженной симптоматики заболевания хламидиозом. У 33% больных имеется только моноинфекция, а у 67% больных — полиинфекция, приводящая к развитию IgA-нефропатии: аденовирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирус гепатита В и С [18].

Следующим этапом работы было проведение корреляционного анализа влияния присутствия Chlamydia trachomatis в почечной ткани больных на клиническую картину IgA-нефропатии (табл. 1). Отложения Chlamydia trachomatis выявлялись вдоль капиллярных петель клубочка, в эпителиальных клетках канальцев и в интерстиции.

Как видно из представленных в таблице 1 результатов, отложения C. trachomatis в гломерулярной зоне достоверно связаны с наличием простудных заболеваний в дебюте болезни и с развитием отеочного синдрома в обеих группах больных IgA-нефропатией. Как известно, антигены, попадая в организм больного, вызывают определенные изменения, в первую очередь это затрагивает структуру почечной ткани, куда они попадают с током крови. Поэтому был проведен анализ влияния Chlamydia-антигена на морфологические изменения в ткани почки по данным световой микроскопии, оцениваемые качественно:

— наличие или отсутствие сегментарного склероза, дистрофии эпителия канальцев, гипертрофии мышечного слоя сосудов;

Таблица 1

Влияние Chlamydia trachomatis в почечной ткани на клиническую картину у больных IgA-нефропатией в разных возрастных группах

Клиническая картина	1 группа		2 группа	
	Клубочек	Интерстиций	Клубочек	Интерстиций
Простуда в дебюте заболевания	$\tau = -0,406$; $p = 0,009$	$\tau = -0,387$; $p = 0,013$	$\tau = -0,456$; $p = 0,003$	$\tau = -0,456$; $p = 0,003$
Отечный синдром	$\tau = 0,349$; $p = 0,026$	—	$\tau = 0,413$; $p = 0,007$	—

— качественная оценка размеров клубочка (уменьшен, нормальных размеров, увеличен) (табл. 2).

На основании полученных результатов показано, что присутствие *C. trachomatis* в гломерулярной зоне оказывает влияние на выраженность сегментарного склероза клубочков, а локализация *C. trachomatis* в интерстициальном пространстве — на размер клубочка и выраженность дистрофии эпителия канальцев у больных в обеих возрастных группах. Выраженность гипертрофии мышечного слоя почечных артерий и артериол достоверно зависит от присутствия *C. trachomatis*-антигена в гломерулярной зоне только у больных старше 60 лет.

Далее был проведен анализ влияния *C. trachomatis*-антигена на выраженность местного иммунного ответа у больных IgA-нефропатией в зависимости от возраста больного. В группе больных до 60 лет было выявлено более выраженное влияние *C. trachomatis*-антигена на изменения локального иммунного ответа:

1. Присутствие *C. trachomatis* в клубочке влияет на количество клеток фенотипа CD25 ($\tau = -0,315$; $p = 0,040$) и CD19/к ($\tau = 0,335$; $p = 0,034$) в составе гломерулярного инфильтрата (рис. 1.);

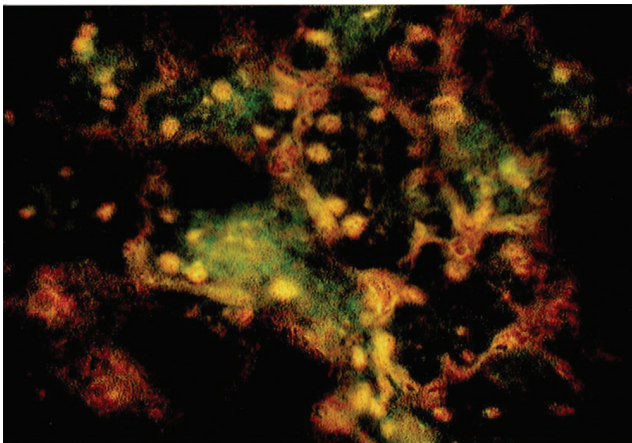


Рис. 1. Локализация клеток фенотипа CD19/κ вдоль капиллярных петель клубочка в зоне локализации *C. trachomatis* у больных IgA-нефропатией. Иммунофлюоресцентное исследование биоптата почки (PRE-метка «Dako»). Ув. × 1040

2. Наличие *C. trachomatis* в интерстиции оказывает влияние на экспрессию CD95 (APO-1/Fas) ($\tau = -0,317$; $p = 0,038$) мононуклеарами инфильтрата и формирование депозитов C5b-C9 ($\tau = 0,311$; $p = 0,042$) в интерстициальном пространстве (рис. 2, 3);

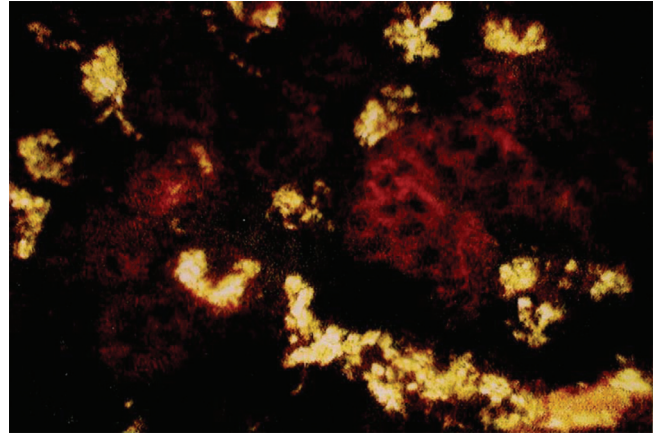


Рис. 2. *Chlamydia trachomatis*-инфицированные клетки интерстиция у больных IgA-нефропатией. Иммунофлюоресцентное исследование биоптата почки (IMAGEN™ «Dako»). Ув. × 1040

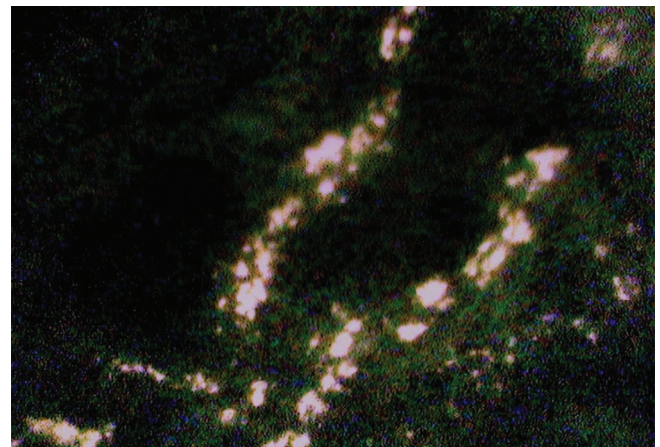


Рис. 3. Апоптоз мононуклеаров, локализованных вдоль эпителия канальцев у больных IgA-нефропатией. Иммунофлюоресцентное исследование биоптата почки (Fitsc-метка «Dako»). Ув. × 1040

Таблица 2

Влияние *Chlamydia trachomatis* на развитие морфологических изменений почечной ткани больных IgA-нефропатией в разных возрастных группах

Морфологические изменения ткани	1 группа		2 группа	
	Клубочек	Интерстиций	Клубочек	Интерстиций
Сегментарный склероз	$r = 0,712$ $p = 0,001$ $\tau = 0,398$ $p = 0,009$	—	$r = 0,465$ $p = 0,011$ $\tau = 0,351$ $p = 0,041$	—
Размер клубочка	—	$r = 0,558$ $p = 0,025$	—	$r = 0,433$ $p = 0,024$
Дистрофия эпителия канальцев	—	$\tau = -0,376$ $p = 0,016$	—	$\tau = -0,366$ $p = 0,023$
Гипертрофия мышечного слоя сосудов	—	—	$\tau = 0,560$ $p = 0,016$	—

Апоптоз имеет фундаментальное значение и играет ключевую роль в развитии и прогрессировании любой формы пролиферативного гломерулонефрита. Через апоптоз удаляются инфильтрирующие лейкоциты и избыточное количество резидентных клеток, что приводит к эффективному противовоспалительному очищению макрофагами и мезангиальными клетками, тем самым облегчается ремоделирование и восстановление нормальной структуры ткани [19]. То есть апоптоз гломерулярных клеток можно использовать для уменьшения выраженности воспалительной реакции ткани [20]. Апоптоз контролируется с помощью различных молекул, включая Fas-антиген, Bcl-2- и p53-онкопротеины. Экспрессия этих молекул в ткани у больных коррелирует с клинико-лабораторной картиной заболевания. Выявлено значительное увеличение числа Fas-положительных интрагломерулярных клеток при пролиферативных формах ГН, а гиперэкспрессия Bcl-2 способствует выраженной пролиферации МС. *C. trachomatis* способна длительное время индуцировать или ингибировать апоптоз мононуклеаров больного. В 1998 г. в эксперименте было выявлено, что *C. trachomatis*-инфицированные клетки обладают резистентностью к многочисленным апоптотическим стимулам, экспонируя ингибицию активации каспазы и блокируя выход цитохрома С из митохондрий [21]. Chlamydia-инфекция приводит к индукции транскрипции некоторых антиапоптотических клеточных белков, однако не приводит к резистентности к апоптозу. Более того, Chlamydia-инфицированные клетки не защищены от активных ВНЗ-only протеинов и предотвращение образования этих протеинов является важнейшим механизмом в плане ингибиции апоптоза. В случае инфицирования *C. trachomatis* развитие воспаления необходимо для элиминации инфекции. Таким образом, создается впечатление, что жизнеспособность инфицированных клеток в течение хламидийной репликации с последующей невоспалительной апоптотической смертью является выгодной как для инфекционных организмов, так и для больного, т.к. в связи с апоптотической смертью инфицированных клеток ограничивается способность патогена к пролиферации и развивается резистентность к патогену. В нашем исследовании показано, что *C. trachomatis*-антиген в интерстиции уменьшает экспрессию CD95 (APO-1/Fas) мононуклеарами инфильтрата, а следовательно, способствует развитию резистентности мононуклеаров к апоптозу. Ранее показано, что апоптоз может вызывать уменьшение избыточной пролиферации мезангиальных клеток и/или инфильтрирующих лейкоцитов и репарацию ткани. В случае выраженного накопления *C. trachomatis*-антигена в почке ингибируется апоптоз инфильтрирующих

мононуклеаров, способствуя ухудшению функции почек и нарастанию протеинурии у больных с IgA-нефропатией. Такое развитие событий наблюдается преимущественно у больных до 60 лет, после 60 лет выраженной ингибиции апоптоза интраренальных мононуклеаров нами не выявлено.

У больных IgA-нефропатией старше 60 лет изменения локального иммунного ответа под влиянием *C. trachomatis*-антигена были менее выражены и проявлялись в следующем:

1. Присутствие *C. trachomatis* в гломерулярной зоне влияет на экспрессию TNF- α ($\tau=0,547$; $p=0,039$) в клубочке;

2. Наличие *C. trachomatis*-антигена в интерстиции оказывает влияние на количество клеток CD71 ($\tau=0,594$; $p=0,025$) в составе интерстициального инфильтрата.

Chlamydia-инфицированные DC экспрессируют TLRs, которые индуцируют продукцию цитокинов, в том числе и фактора некроза опухоли (TNF- α) [22]. TNF- α продуцируется моноцитами, мезангиальными и гломерулярными эпителиальными клетками, участвует в дифференцировке различных типов клеток, вызывает продукцию IL-2, IL-6, IL-8 мезангиальными клетками (МС) [23]. Местная экспрессия цитокинов и хемокинов приводит к развитию локального воспаления и способствует притоку APC и иммунных эффекторных клеток. Подоциты и клубочковые эндотелиальные и МС экспрессируют гены в ответ на узнавание бактериальной ДНК (олигодезоксинуклеотид CpG-DNA). В результате активации В-клеток непосредственно CpG-DNA происходит клеточная пролиферация, формирование лейкоцитарной инфильтрации в ткани и продукция антител [7]. Это положение было подтверждено в нашей работе, так как выраженная активация В-лимфоцитов CpG *C. trachomatis* способствует накоплению инфильтрирующих клеток CD19/к, синтезирующих к легкие цепи в почке и формирующие к-депозиты в ткани у больных до 60 лет. После 60 лет наблюдается накопление мононуклеаров CD71 преимущественно в интерстициальном инфильтрате.

В почечной ткани больных IgA-нефропатией выявляется достаточное количество TNF- α в зоне мезангия [24], а также клеток, экспрессирующих рецепторы к нему в интерстиции, перигломерулярной зоне, в области полулуний [25]. Выявление повышенного содержания TNF- α в моче при нормальном уровне в плазме предполагает его локальную продукцию в почках, что способствует мезангиальной пролиферации и гломерулярному повреждению. Также TNF- α стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции с последующим увеличением синтеза эндотелина-1 в МС, может запускать апоптоз и некроз, а также способствовать дифференцировке макрофагов и цитотоксических клеток

под влиянием интерферона- γ . Системный TNF повышает уровень нефритогенных IgA-содержащих иммунных комплексов, усиливая гломерулярное повреждение при IgA-нефропатии [26].

Мембраноатакующий комплекс C5b-C9 рассматривается как невоспалительный медиатор гломерулярного повреждения, завершающий иммунокомплексную реакцию *in situ* лизисом клетки-мишени. Однако, учитывая, что после 60 лет развивается иммуносупрессия и повышается чувствительность больного к развитию инфекционного поражения ткани, в почке постоянно будет сохраняться определенное количество инфекционного антигена, не вступающего в реакцию с антителом. В результате будет поддерживаться стимуляция антителопродукции В-клетками, формирование иммунных комплексов и активация системы комплемента, в частности C5b-C9. В работе M. Stangou et al. [27] показана корреляционная связь интенсивности гломерулярной экспрессии C5b-C9 со степенью распространения фокального гломерулосклероза, выраженностью атрофии канальцев и интерстициального воспаления. Таким образом, авторами работы был сделан вывод о том, что гломерулярная экспрессия мембраноатакующего комплекса комплемента C5b-C9 может участвовать в развитии гломерулосклероза при IgA-нефропатии. Также выявлено, что гломерулярная и тубулоинтерстициальная экспрессия TGF- β 1 (TGF- β 1) имеет корреляционную связь с канальцевой экспрессией C5b-C9. Тяжесть протеинурии коррелирует с экспрессией TGF- β 1 в клубочках и в интерстиции. Таким образом, гломерулярная экспрессия TGF- β 1 может индуцировать тубулярную экспрессию C5b-C9 [28]. Полученные нами данные подтверждают роль C. trachomatis непосредственно через индукцию различных цитокинов и факторов роста участвовать в экспрессии C5b-C9 в интерстиции у больных до 60 лет.

Заключение

Таким образом, анализируя результаты проведенных исследований, можно сделать вывод, что присутствие антигена Chlamydia trachomatis в почечной ткани оказывает влияние на развитие и течение заболевания и является этиологическим фактором у больных IgA-нефропатией независимо от возраста.

Литература

1. Akagi, S. Infection and chronic kidney disease / S. Akagi, H. Sugiyama, H. Makino // Nippon. Rinsho. — 2008. — V. 66, № 9. — P. 1794–1798.
2. Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк — СПб.: Фолиант, 2003. — 394 с.
3. Chen, M. Role of chlamydia pneumoniae (TWAR) in IgA nephropathy / M. Chen [et al.] // Nephron. — 1998. — V. 80, № 1. — P. 92.
4. Ohsawa, I. A case of renal involvement in persistent immune activation caused by chlamydial salpingitis / I. Ohsawa [et al.] // Virchows. Arch. — 2001. — V. 438, № 3. — P. 306–311.
5. Kurt-Jones, E.A. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus / E.A. Kurt-Jones [et al.] // Nat. Immunol. — 2000. — V. 1, № 5. — P. 398–401.
6. Janeway, C.A. Innate immune recognition / C.A. Janeway, R. Medzhitov // Annu. Rev. Immunol. — 2002. — V. 20. — P. 197–216.
7. Kawai, T. TLR signaling / T. Kawai, S. Akira // Semin. Immunol. — 2007. — V. 19. — P. 24–32.
8. Anders, H.J. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease / H.J. Anders, V. Vielhauer, D. Schlondorff // Kidney Int. — 2003. — V. 63, № 2. — P. 401–415.
9. Smith, K.D. Toll-like receptors in kidney disease / K.D. Smith // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2009. — V. 18, № 3. — P. 189–196.
10. Shaw, J.L.V. Chlamydia trachomatis Infection Increases Fallopian Tube PROKR2 via TLR2 and NF B Activation Resulting in a Microenvironment Predisposed to Ectopic Pregnancy / J.L.V. Shaw [et al.] // Am. J. Pathol. — 2011. — V. 178, № 1. — P. 253–260.
11. Wagner, H. The immunobiology of the TLR9 subfamily / H. Wagner // Trends. Immunol. — 2004. — V. 25, № 7. — P. 381–386.
12. Joyee, A.G. Role of toll-like receptors in immune responses to chlamydial infections / A.G. Joyee, X. Yang // Curr. Pharm. Des. — 2008. — V. 14, № 6. — P. 593–600.
13. Welter-Stahl, L. Stimulation of the cytosolic receptor for peptidoglycan, Nod1, by infection with Chlamydia trachomatis or Chlamydia muridarum / L. Welter-Stahl [et al.] // Cell. Microbiol. — 2006. — V. 8. — P. 1047–1057.
14. Fukata, M. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders / M. Fukata, A.S. Vamadevan, M.T. Abreu // Semin. Immunol. — 2009. — V. 21. — P. 242–253.
15. King, A.E. An additive interaction between the NF κ B and estrogen receptor signalling pathways in human endometrial epithelial cells / A.E. King [et al.] // Hum. Reprod. — 2010. — V. 25. — P. 510–518.
16. Pasparakis, M. Regulation of tissue homeostasis by NF κ B signalling: implications for inflammatory diseases / M. Pasparakis // Nat. Rev. Immunol. — 2009. — V. 9. — P. 778–788.
17. Loomis, W.P. T cell responses to Chlamydia trachomatis / W.P. Loomis, M.N. Starnbach // Curr. Opin. Microbiol. — 2002. — V. 5. — P. 87–91.
18. Ракитянская, И.А. Роль инфекционных патогенов в развитии IgA-нефропатии / И.А. Ракитянская [др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2010. — Серия 11, выпуск 2. — С. 88–99.
19. Watson, S. Apoptosis and glomerulonephritis / S. Watson [et al.] // Curr. Dir. Autoimmun. — 2006. — V. 9. — P. 188–204.
20. Hughes, J. Apoptosis in glomerulonephritis / J. Hughes [et al.] // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2004. — V. 30, № 3. — P. 655–676.
21. Fan, T. Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation / T. Fan [et al.] // J. Exp. Med. — 1998. — V. 16, № 4. — P. 487–496.
22. O'Neill, L.A. TLRs play good cop, bad cop in the lung / L.A. O'Neill // Nat. Med. — 2005. — V. 11, № 11. — P. 1161–1162.

23. Feldmann, M. Is there a role for TNF-alpha in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis? Lessons from other chronic inflammatory diseases / M. Feldmann, C.D. Pusey // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — V. 17. — P. 1243–1252.

24. Myllymäki, J.M. Severity of tubulointerstitial inflammation and prognosis in immunoglobulin A nephropathy / J.M. Myllymäki [et al.] // Kidney Int. — 2007. — V. 71. — P. 343–348.

25. Buraczynska, M. Interleukin-6 gene polymorphism and faster progression to end-stage renal failure in chronic glomerulonephritis / M. Buraczynska [et al.] // Transl. Res. — 2007. — V. 150, № 2. — P. 101–105.

26. Ortiz, A. The potential role of inflammatory and fibrogenic cytokines in the glomerular diseases / A. Ortiz [et al.] // J. Lipid Med. Cell Signalling. — 1994. — V. 9. — P. 55–74.

27. Stangou, M. C5b-9 glomerular deposition and tubular alpha3beta1-integrin expression are implicated in the development of chronic lesions and predict renal function outcome in immunoglobulin A nephropathy / M. Stangou [et al.] // Scand. J. Urol. Nephrol. — 2008. — V. 42, № 4. — P. 373–380.

28. Gionanlis, L. Fibrotic mechanisms in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: the role of TGF-beta1 and C5b-9 / L. Gionanlis [et al.] // Ren. Fail. — 2008. — V. 30, № 2. — P. 239–246.

Авторский коллектив:

Ракитянская Ирина Анисимовна — научный консультант, клинический иммунолог Больницы Святого Великомученика Георгия, д.м.н., профессор; тел. +7-921-593-55-17, e-mail: tat-akyla@inbox.ru;

Рябова Татьяна Сергеевна — заведующая 2-м терапевтическим отделением Больницы Святого Великомученика Георгия, к.м.н.; тел. +7-921-405-98-85, e-mail: tita74@mail.ru.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ВИРУСОВ ГРИППА

В.Ф. Суховецкая, Е.А. Дондурей, В.П. Дриневский, А.А. Соминина, В.Г. Майорова, М.М. Писарева, Т.М. Гудкова, И.В. Амосова, В.З. Кривицкая, А.К. Голованова

Научно-исследовательский институт гриппа Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург

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

Laboratory diagnostics acute respiratory virus infections under evolutionary variability influenza viruses

V.F. Suhovetskaya, E.A. Dondurey, V.P. Drinevsky, A.A. Sominina, V.G. Majorova, M.M. Pisareva, T.M. Gudkova, I.V. Amosova, V.Z. Krivitskaya, A.K. Golovanova

Research Institute of Influenza of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Saint-Petersburg

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

Резюме. В результате лабораторного обследования 1651 пациента в возрасте от 0 мес. до 18 лет, госпитализированных с ОРВИ-инфекцией в период с 2008 по 2011 г., в 67,2–77,8 % случаев выявлена вирусная этиология заболевания. При этом в 2009–2011 гг. отмечалось преобладание пандемического вируса гриппа A(H1N1)v в виде моно- и микст-инфекций (в 18,8 и 10,2 % случаев соответственно), а наиболее частыми ассоциантами были аденовирусы, РС-вирусы и вирусы парагриппа (в 4,8, 3,2 и 2,4 % случаев). В клинической картине заболевания преобладал острый ринофарингит (67,8 %), осложняющийся в 12,2 % случаев острым стенозирующим ларинготрахеитом, в 12,1 % случаев – острым бронхитом, реже – пневмонией (в 8,2 % случаев). Анализ результатов иммунофлуоресцентного метода в сравнении с совокупными данными других лабораторных тестов (полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, вирусовыделение, серология) показал возможность получения с его помощью ценной информации об этиологии ОРВИ, включая грипп, на ранних стадиях заболевания и в короткие сроки.

Ключевые слова: вирусы, грипп, парагрипп, аденовирусы, РС-вирусы, инфекция, дети, лабораторная диагностика.

Введение

Несмотря на очевидные научные достижения в области развития вакцин и противовирусных препаратов, а также противозидемических мероприятий, врачи, эпидемиологи и организаторы здравоохранения вынуждены констатировать, что острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, — до сих пор плохо контролируемые инфекции и остаются важной проблемой с медицинской и социальной точек зрения.

Abstract. As a result of laboratory investigation 1651 patients at the age from 0 months till 18 years, hospitalized with ARI from 2008 to 2011, in 3/4 cases the virus etiology of disease was found. At the same time in 2009–2011 was marked significant prevalence of pandemic influenza virus infection A(H1N1)v in a kind mono- and mikst-infections (in 18,8 and 10,2 % of cases accordingly), and adenoviruses, respiratory sincital viruses and parainfluenza were the most frequent concomitants (in 4,8, 3,2 and 2,4 % of cases). In a clinical picture of disease acute nasopharynx lesion (67,8 %) was predominated, complicating by croup in 12,2 % of cases, by acute bronchitis in 12,1 % of cases, and more rare by pneumonia (in 8,2 % of cases). The analysis of results of immunofluorescence test in comparison with the cumulative data of other laboratory methods (polymerase chain reaction, immune-enzyme analysis, virus isolation, serological examination) has shown possibility of discovery with its help the valuable information on etiology ARI, including influenza, at early stages of disease and in short terms.

Key words: viruses, influenza, parainfluenza, adenoviruses, respiratory syncytial virus, infection, children, laboratory diagnosis.

Начиная с 2005 г., в мире активно стал распространяться вирус «птичьего» гриппа H5N1. Согласно экспертным оценкам ВОЗ, эпидемическая ситуация в целом была расценена как I фаза пандемии. Среди людей спорадически регистрировались тяжелые формы заболевания, связанные с появлением антигенно нового вируса. Однако этот возбудитель не приобрел способность к распространению от человека к человеку. В этот период в мире продолжали регистрироваться сезон-

ные эпидемии гриппа, вызванные вирусами типов А(Н1N1), А(Н3N2) и В. Вместе с тем, появление в ряде регионов вируса А(Н5N1) стало точкой отсчета для всеобщей подготовки к новой пандемии гриппа. Однако до весны 2009 г. никто не брал на себя ответственность за предсказание, каким именно будет новый пандемический вирус, хотя высоко патогенный вирус гриппа А(Н5N1) как причина спорадических заболеваний с высокой (более 60%) летальностью вызывал наибольшие опасения.

В мае 2009 г. стало понятным, что появившийся вирус А(Н1N1)v с новой антигенной структурой, являющийся тройным реассортантом и несущий в себе гены вирусов гриппа свиней, птиц и человека, представляет очевидную опасность с точки зрения пандемии. При этом в течение короткого времени вирус распространился по многим странам. В России в октябре — декабре 2009 г. вирус А(Н1N1)v вызвал пандемию, которая носила моноэтиологичный характер. В последние эпидсезоны этот вирус вытеснил ранее циркулировавший вирус гриппа А(Н1N1) [1–3], хотя циркуляция вирусов гриппа А(Н3N2) и В во всем мире продолжалась.

Сложная генетическая комбинация и животное происхождение генов, кодирующих поверхностные белки вируса А(Н1N1)v — гемагглютинин (НА) и нейраминидазу (НА), определили низкий уровень популяционного иммунитета. Это способствовало широкому распространению вируса среди населения на фоне обычно регистрируемых в осенний сезон респираторных инфекций не гриппозной этиологии [4, 5].

Известно, что ОРВИ характеризуется полиэтиологичностью возбудителей и отсутствием специфических вакцин (за исключением гриппа). Производство гриппозных вакцин при возникновении нового пандемического гриппа было необходимо быстро переориентировать с включением нового возбудителя. Кроме того, ОРВИ, включая грипп, имеют массовый характер, вызывая в ряде случаев смешанную форму инфекции. Это определяет необходимость правильного выбора противовирусных препаратов для эффективной тактики лечения, особенно в случае пандемического гриппа, с учетом формирования резистентности к химиопрепаратам у современных вирусов гриппа, в частности, к ремантадину.

Расширение возможностей в изучении этиологически детерминированных форм ОРВИ, профилактика и своевременное (раннее) лечение с помощью противовирусных препаратов базируется на использовании методов быстрой лабораторной диагностики. В клинической практике для решения этих задач применяются методы прямого определения вируса в секретах и клетках эпителия дыхательных путей. К этим методам относятся

иммунофлуоресцентный (ИФЛ) метод, иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР) и быстрые тесты, основанные на принципах иммунохроматографии, мембранных или оптического-сенсорных носителей [6]. Они позволяют обнаружить вирусные антигены или РНК непосредственно в клиническом материале и являются наиболее быстрыми (от 0,5 до 4 ч).

Тем не менее, в большинстве лабораторий для своевременной диагностики ОРВИ традиционно используется именно ИФЛ-метод, привлекающий своей относительной быстротой, простотой и дешевизной. Однако для него свойственны субъективизм при интерпретации результатов [7–9]. О высоких показателях диагностирования ОРВИ ИФЛ-методом сообщалось и другими исследователями, которые отмечали, что результативность теста зависит от целого ряда факторов, важнейшими из которых является качество использованных препаратов и методология исследования [10–12].

Цель исследования — анализ результатов диагностики ОРВИ, включая грипп, с изучением диагностических возможностей ИФЛ-метода (с усовершенствованными флуоресцирующими поликлональными антителами — Ф-ПКА) в сравнении с другими методами.

Материалы и методы

Для изучения роли отдельных вирусных возбудителей в этиологии ОРВИ обследован 1651 пациент в возрасте от 0 мес. до 18 лет, госпитализированные в инфекционные отделения Детской городской клинической больницы (ДГКБ) № 5 им. Н.Ф. Филатова (СПб) за период 2008–2011 гг.

Материалы от больных получали в первые дни заболевания, когда содержание возбудителей в отделяемом носоглотки максимально, что способствовало повышению эффективности расшифровки вирусного поражения респираторного тракта.

Использовали прямой ИФЛ-метод обнаружения вирусных антигенов в эпителиальных клетках из нижних носовых ходов с помощью препаратов флуоресцирующих антител, направленных к определенным антигенным детерминантам белков вирусов гриппа типа А(Н1N1), А(Н3N2) и В, парагриппа (1, 2 и 3 типов), РС-вирусов и аденовирусов.

Для выявления вирусных антигенов в смывах из носоглотки использовали прямой твердофазный ИФА с сериями иммуноферментных тест-систем «Грипп-виروتест типа А», «Грипп-виروتест типа В», «РС-виروتест» и «Адено-виروتест».

Препараты для ИФЛ-метода и ИФА были разработаны и изготовлены специалистами лаборатории биотехнологии диагностических препаратов НИИ гриппа Минздравсоцразвития РФ. Кроме

того, за последние годы в технологии производства Ф-ПКА были введены ряд усовершенствований, что отразилось на качестве препаратов. Результаты ИФЛ-метода, полученные при использовании Ф-ПКА к разным респираторным вирусам, сопоставлялись с совокупными данными других лабораторных тестов: выделение возбудителей на клеточных культурах, обнаружение вирусных антигенов в ИФА, определение наличия генетического материала респираторных вирусов методом ПЦР и серологические исследования.

Выявление и идентификацию специфических фрагментов нуклеиновых кислот возбудителей ОРВИ в клинических материалах проводили методом ПЦР с помощью наборов «АмплиСенс» производства ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора согласно рекомендациям фирмы-производителя. Секвенирование генов НАиНАвирусов гриппа проводили согласно протоколу фирмы-производителя на анализаторе ABI PRISM 3100-Avant («Applied Biosystems», USA) с использованием наборов «BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit».

Выделение и идентификацию вирусов гриппа проводили согласно методическим рекомендациям «Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация» (СПб., 2006 г.) [13]. Материалами, взятыми от больных (отделяемое из глубоких отделов носовой полости), заражали 10–11-дневные куриные эмбрионы, а также клеточную культуру MDCK. Вирусы парагриппа 1, 2 и 3 типов выделяли в клеточной культуре МА-104, РС-вирусы — в клетках ФЛЭЧ и МА-104, аденовирусы — в клетках HEp-2, Vero, которые получали из лаборатории клеточных культур НИИ гриппа Минздравсоцразвития РФ. Идентификацию вирусов гриппа осуществляли в реакции торможения гемагглютинации с набором диагностических сывороток ВОЗ или сывороток производства ООО «ППДП» при НИИ гриппа Минздравсоцразвития РФ, аденовирусов и РС-вирусов — в реакции нейтрализации со специфическими сыворотками, изготовленными в лаборатории биотехнологии НИИ гриппа Минздравсоцразвития РФ.

Парные сыворотки крови, взятые в острый период и на стадии реконвалесценции, исследовали с помощью традиционных тестов (РТГА, РСК) для определения достоверных сдвигов в содержании специфических антител и в ИФА с дифференциацией противовирусных антител по классам иммуноглобулинов.

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 5.5 (Stat Soft Inc., США). Описываемые качественные показатели сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [14].

Оценку чувствительности и специфичности лабораторных тестов проводили по методу Buck and Cart (1966), широко используемому в современных исследованиях.

Результаты и обсуждение

Во все периоды наблюдения (2008–2011 гг.) основным поводом для госпитализации детей (в 55,3–77,5% случаев) с ОРВИ служила симптоматика острого ринофарингита. Значимо реже ($p < 0,05$) на момент поступления в стационар отмечались клинические признаки острого стенозирующего ларинготрахеита (ОСЛТ) (8,1–16,5%), бронхита (5,8–16,0%) и пневмонии (3,9–12,1%), что объяснялось ранней госпитализацией детей (в течение 48 ч от начала заболевания).

Вовлечение в инфекционный процесс нижних дыхательных путей, сопровождающееся развитием острого бронхита (15,4–16,0%) и пневмонии (10,6–12,1%), наблюдалось чаще в 2009–2010 гг. ($p < 0,05$), что было обусловлено появлением вируса пандемического гриппа, обладающего большим тропизмом к клеткам эпителия нижних отделов дыхательного тракта. В 2010–2011 гг. отмечен рост заболеваемости ОСЛТ (16,5 и 16,0% случаев соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с 2008–2009 гг. (9,8 и 8,1% случаев соответственно) (рис. 1).

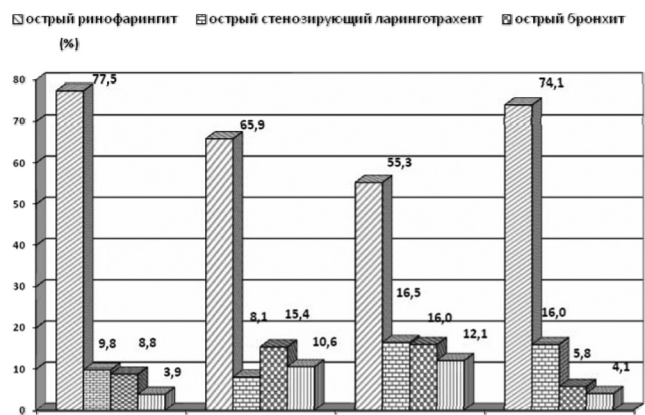


Рис. 1. Топический диагноз ОРВИ у детей, госпитализированных в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова (СПб), за период 2008–2011 гг.; * — $p < 0,05$ при сравнении с показателями ОСЛТ, острого бронхита и острой пневмонии; ** — $p < 0,05$ при сравнении с показателями в 2009–2010 гг.; — $p < 0,05$ при сравнении с показателями в 2008–2009 гг.

Результаты комплексного лабораторного исследования с применением всех диагностических тест-систем показали, что ОРВИ, требующие госпитализации, в 67,2–77,8% случаев имели вирусную природу.

Среди расшифрованных ОРВИ у стационарных пациентов во все периоды наблюдения (2008–

2011 гг.) преобладали моноинфекции, которые составляли от 45,1 до 60,6% случаев ($p < 0,05$). Микст-инфекции чаще всего регистрировали в постпандемический период (в 2010 г. — 29,1% случаев) на фоне снижения частоты моноинфекций (45,1%) ($p < 0,05$), что могло быть обусловлено возвращением на эпидемическую арену сезонных штаммов вирусов гриппа после их практически полного вытеснения в пандемический период, а также активной циркуляцией других респираторных вирусов (рис. 2).

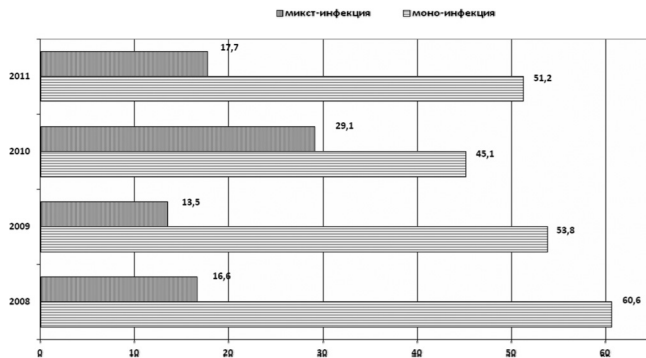


Рис. 2. Частота моно- и микст-инфекций у детей, госпитализированных в ДГКБ № 5 им. Н.И. Филатова за период 2008–2011 гг. по совокупности результатов диагностики лабораторных тестов; * — $p < 0,05$ при сравнении с показателями моно-инфекции

Лидирующей моноинфекцией во все периоды наблюдения у госпитализированных детей были вирусы гриппа A(H1N1) ($p < 0,05$). При этом в 2008 г. регистрировался сезонный грипп A(H1N1) (в 24,2% случаев), а с 2009 г. — пандемический с постепенным снижением его роли к 2010–2011 гг. Второй по значимости выступала аденовирусная инфекция (от 10,9% до 12,8% случаев). Вирусы гриппа A(H3N2) и B, парагриппа, РС-вирусы определялись в клинических материалах во все периоды наблюдения без статистически значимых различий (рис. 3).

Микст-инфекции диагностировались в различных сочетаниях с преобладанием в 2008 г. гриппозно-аденовирусных инфекций (7,3%) ($p < 0,05$), а в 2010 г. — значимым ростом РС-вирусных-парагриппозных ассоциаций по сравнению с другими периодами (6,0%) ($p < 0,05$). Реже встречались гриппозно-РС-вирусные (2,4–5,6%), гриппозно-парагриппозные (1,7–4,0%), аденовирусно-РС-вирусные (1,0–4,7%) и аденовирусно-парагриппозные (1,7–4,2%) микст-инфекции (рис. 4).

Вероятной причиной микст-инфекций, потребовавших госпитализации, могло служить инфицирование ребенка на фоне хронической или длительно персистирующей вирусной инфекции. Выявленные микст-инфекции диагностировались в первые часы поступления больных в стационар и потому не являлись нозокомиальными.

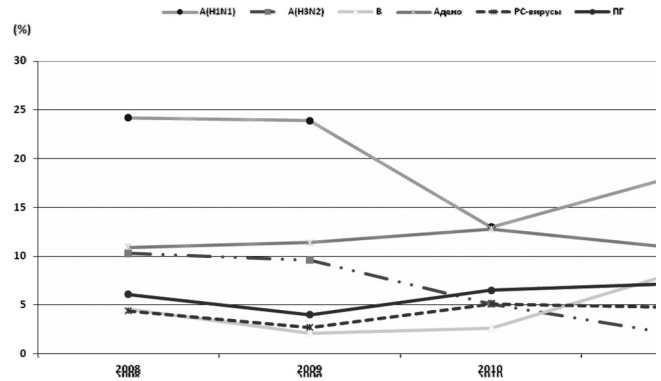


Рис. 3. Этиологическая структура моноинфекций у детей, госпитализированных в ДГКБ № 5 им. Н.И. Филатова за период 2008–2011 гг. по совокупности данных лабораторной диагностики; * $p < 0,05$ при сравнении с показателями респираторных вирусов: грипп A(H3N2), грипп B, аденовирусы, РС-вирусы, парагрипп в 2008, 2009 и 2011 гг.; • — $p < 0,05$ при сравнении частоты регистрации гриппа A(H1N1) с показателями гриппа A(H3N2), гриппа B, РС-вирусов, парагриппа в 2010 г.; ** — $p < 0,05$ при сравнении частоты регистрации гриппа A(H1N1) с показателями A(H1N1) в 2008 и 2009 гг.

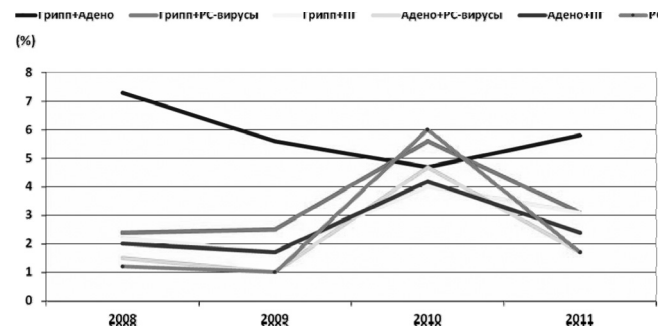


Рис. 4. Этиологическая структура микст-инфекций у госпитализированных детей в ДГКБ № 5 им. Н.И. Филатова за период 2008–2011 гг. по совокупности данных лабораторной диагностики; * — $p < 0,05$ при сравнении с показателями других микст-инфекций в 2008 г.; • — $p < 0,05$ при сравнении с частотой РС-вирусной-парагриппозной микст-инфекции в другие годы

Результаты сравнительного анализа эффективности иммунофлуоресцентного выявления респираторных вирусов в клетках эпителия нижних носовых ходов с использованием Ф-ПКА с результатами других диагностических тестов показали, что Ф-ПКА являются чувствительными (80,0–82,1%) и специфичными (87,5–90,9%) реагентами (табл.). Общее совпадение положительных и отрицательных ответов составило 84,6–88,8%, что по существу дает исчерпывающую информацию по расшифровке этиологии ОРВИ. Таким образом, Ф-ПКА могут быть использованы в качестве референс-препаратов при оценке диагностических параметров новых тест-систем.

Таблица

Диагностические параметры ИФЛ-метода с использованием Ф-ПКА в сравнении с совокупными результатами диагностики другими лабораторными тестами

Диагностируемая инфекция	ИФЛ-метод с использованием Ф-ПКА	Совокупные результаты других лабораторных тестов		Диагностические параметры (%)*		
		(+)	(-)	Чувствительность	Специфичность	Общее совпадение
Грипп А	(+)	296	40	82,0%	87,5	84,6
	(-)	65	279			
Грипп В	(+)	77	38	81,9%	88,0	86,6
	(-)	17	279			
Парагрипп	(+)	32	28	80,0%	90,9	86,6
	(-)	8	279			
РС-вирусы	(+)	52	29	80,0%	90,6	88,7
	(-)	13	279			
Аденовирусы	(+)	55	30	82,1%	90,3	88,8
	(-)	12	279			

(+) — положительный результат диагностики; (-) — отрицательный результат диагностики;

* — анализ выполнен по методу Buck and Cart, 1966

Выводы:

1. ОРВИ у детей, требующие госпитализации, в 67,2–77,8% случаев имели вирусную природу, установленную совокупностью результатов лабораторных тестов.

2. Основной причиной поражения дыхательных путей был вирус пандемического гриппа А(H1N1)v, несколько реже — аденовирусы в виде моно- и микст-инфекции.

3. В большинстве случаев ОРВИ у стационарных пациентов во все периоды наблюдения (2008–2011 гг.) ограничивалась поражением верхних дыхательных путей в виде острого ринофарингита (от 55,3% до 77,5% случаев), что объяснялось ранней госпитализацией детей (первые 1–3 дня от начала болезни).

4. Симптомы острого бронхита и пневмонии диагностировали чаще в период преобладания пандемического вируса гриппа А(H1N1)v (2009–2010 гг.), имеющего тропизм к нижним отделам дыхательных путей.

5. Наибольшее число микст-инфекций (до 29,1% случаев) зафиксировано у госпитализированных детей в 2010 г., что, соответственно, сопровождалось снижением частоты регистрации моноинфекций (до 45,1% случаев) в этот период.

6. В условиях непрерывной изменчивости вирусов гриппа ИФЛ-метод с использованием Ф-ПКА, разработанных в ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития РФ, на ранних стадиях заболевания дает исчерпывающую информацию при расшифровке этиологии ОРВИ в стационаре.

Литература

1. Киселев, О.И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения / О.И. Киселев [и др.]. — СПб., М., Сочи, 2010. — 97 с.

2. Bragstad K. The evolution of human influenza A viruses from 1999 to 2006: a complete genome study. / K. Bragstad., L.P., Nielsen, A. Fomsgaard // Virology J. — 2008. — V. 5. — P. 1–19.

3. Львов, Д.К. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ №2452 от 24.05.2009) первого штамма А/ Moscow/01/2009 (H1N1)swl, подобного свиному вирусу А(H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2009. — Т. 54, № 6. — С. 10–14.

4. Коновалова, Н.И. Эволюционная изменчивость вирусов гриппа А, циркулировавших в России в 1997–2007 гг. : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.И. Коновалова. — СПб., 2009. — 29 с.

5. Dawood, F.S. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in Humans (Novel Swine ORIGIN Influenza A(H1N1) Virus investigation Team / F.S. Dawood [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — V. 360, № 25. — P. 2605–2615. — 2009. — 10.1126.

6. Амосова, И.В. Разработка и усовершенствование средств и методов иммунодиагностики аденовирусной инфекции : автореф. дисс. ...канд. мед. наук / И.В. Амосова. — СПб., 2009. — 25 с.

7. Патрушева, Ю.С. Лабораторная диагностика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей / Ю.С. Патрушева, Т.В. Куличенко // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2009. — Т. 1, № 1. С. 24–27.

8. Яцышина, С.Б. Совершенствование этиологической диагностики ОРЗ у детей / С.Б. Яцышина [и др.] // Материалы Международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. — Витебск, 2008. — Т.1. — С. 198–199.

9. Borek, A.P. Respiratory syncytial virus detection by Remel X/pect, Binax Now RSV, direct immunofluorescent staining, and tissue culture / A.P. Borek // J. Clin. Microbiol. — 2006. — V. 44. — P. 1105–1107.

10. Hijazi, Z. Laboratory diagnosis of acute lower respiratory tract viral infections in children / Z. Hijazi [et al.] // J. Trop. Pediatr. — 1996. — V. 42. — P. 276–280.
11. Hadziyannis, E. Comparison of VIDAS with direct immunofluorescence for the detection of respiratory syncytial virus in clinical specimens / E. Hadziyannis [et al.] // J. Clin. Virol. — 1999. — V. 14. — P. 133–136.
12. Irmen, K.E. Use of monoclonal antibodies for rapid diagnosis of respiratory viruses in a community hospital / K.E. Irmen, J.J. Kelleher / Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2000. — V. 7, № 3. — P. 396–403.
13. Соминина, А.А. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: методические рекомендации / А.А. Соминина [и др.]. — М., 2006. — 24 с.
14. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

Авторский коллектив:

Суховецкая Вера Феготовна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития РФ, к.м.н.; тел. +7-911-78-18-965, e-mail: verafedotovna@mail.ru

Дондурей Елена Александровна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития РФ, к.м.н.; тел. 8(812)234-49-08, 8(812)234-09-67, e-mail: DondureyElena@yandex.ru

Дринецкий Владимир Павлович — научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития РФ, д.м.н., профессор; тел. 8(812)234-49-08, 8(812)234-09-67, e-mail: child@influenza.spb.ru

Соминина Анна Агольфовна — научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития РФ, д.м.н., профессор; тел. 8(812)234-62-11, e-mail: anna@influenza.spb.ru

Майорова Виктория Геннадьевна — научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития РФ; тел. 8(812)234-62-11, e-mail: child@influenza.spb.ru

Писарева Мария Михайловна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития РФ, к.м.н.; тел. 8(812)234-42-51, e-mail: child@influenza.spb.ru

Гудкова Татьяна Михайловна — ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития РФ, к.м.н.; тел. 8(812)234-62-63, e-mail: child@influenza.spb.ru

Амосова Ирина Викторовна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития РФ, к.б.н.; тел. 8(812)234-62-11, e-mail: amosova.23@mail.ru

Кривицкая Вера Зорьевна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития РФ, к.б.н.; тел. 8(812)234-62-11, e-mail: child@influenza.spb.ru

Голованова Астри Константиновна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа Минздравсоцразвития РФ, к.б.н.; тел. 8(812)234-62-11, e-mail: child@influenza.spb.ru

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ С ПНЕВМОНИЯМИ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

В.В. Иванова, Л.В. Говорова, А.В. Ербасская, Г.Ф. Железникова

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

Role of genetic factors in the development of metabolic and immune response in the cases of acute respiratory infections complicated by pneumonia in the conditions of the far north in various ethnic groups

V.V. Ivanova, L.V. Govorova, A.V. Erbasskaya, G.F. Zheleznikova

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

Резюме. Впервые проведено сопоставление тяжести течения пневмоний у двух различных этнических групп детей в условиях Крайнего Севера с учетом ацетиляторного фенотипа и интенсивности свободно-радикального окисления (СРО). Генетический полиморфизм по активности фермента N-ацетилтрансферазы (N-AT) распространен в большинстве популяций человека, так как одним свойственна быстрая, а другим медленная форма фермента. Соответственно, фенотипически различают лиц с медленным и быстрым ацетиляторным фенотипом, так называемых медленных и быстрых ацетиляторов (МА и БА). Дети-МА в большей степени подвержены самим инфекционным заболеваниям, осложнениям при инфекционных заболеваниях, труднее поддаются терапии.

Цель исследования – оценить значение ацетиляторного фенотипа ребенка при развитии ОРИ, осложненных пневмониями в обеих популяциях детей республики Саха (коренного населения – якуты и приезжего – русские).

Проведено обследование 112 детей, больных острыми респираторными инфекциями (ОРИ), осложненных пневмониями, и 49 практически здоровых в условиях Крайнего Севера (Саха).

Показано, что как якуты, так и русские вынуждены бороться с пневмониями активацией СРО (за счет реакций «дыхательного взрыва»). Выявлено, что в условиях Крайнего Севера активно работают оба гормона стресса: кортизол и соматотропный гормон (СТГ). Уровень СТГ даже у здоровых русских детей был в 2,0 раза выше, чем у якутов (у БА уровень СТГ был в 1,5 раза выше, чем у МА).

Субпопуляционный состав лимфоцитов крови у больных-МА в значительно меньшей степени зависит от интенсивности СРО, чем у больных-БА, особенно в популяции детей-якутов. Два независимых параметра – скорость ацетилирования и интенсивность СРО, регулирующие активацию клеток, синтез медиаторов защиты и уровень гормонов в крови, а также цитотоксические свойства лимфоцитов взаимодействуют между собой, влияя на регуляцию метаболизма и отдельные

Abstract. This is the first-time comparison of pneumonia course severity in two different ethnic groups of children in the conditions of the Far North with the account of acetylatory phenotype and intensity of free-radical oxidation. Genetic polymorphism on activity of N-acetyltransferase (N-AT) enzyme is present in the majority of human populations as some have fast and others slow form of enzyme. According to this there are phenotypically distinguished people with slow and fast acetylatory phenotype, so-called slow and fast acetylators (SA and FA). SA-children are to a greater degree the subject to complications in the cases of infectious diseases and do not easily response to therapies.

The purpose of our research was to estimate the value of acetylatory phenotype of a child during the development of an acute respiratory infection complicated by pneumonia in both populations of children of Sakha Republic (native population – Yakuts and arrived population – Russians).

There has been performed the examination of 112 children with acute respiratory infections complicated by pneumonia, and 49 practically healthy ones in the conditions of the Far North (Sakha).

It is demonstrated that both Yakuts and Russians have to fight with pneumonia by free-radical oxidation activation (at the expense of "respiratory burst" reactions). It has been revealed that in the conditions of the Far North both hormones of stress, cortisol and somatotrophic hormone work actively. The level of growth hormone was 2 times higher even in healthy Russian children to compare with Yakuts, (the level of growth hormone was 1,5 times higher among FA comparing with SA).

The subpopulation structure of blood lymphocytes in SA-patients to a less degree depends on the intensity of free-radical oxidation to compare with FA-patients, especially in Yakuts population. Two independent parameters – speed of acetylation and free-radical oxidation intensity, regulating cell activation, synthesis of protection mediators and the level of hormones in blood, as well as cytotoxic properties of lymphocytes interact with each other, influencing the regulation of metabolism and separate mechanisms of immune response. This type of influence is to a greater degree expressed in children of

механизмы иммунного ответа. Это влияние в большей степени выражено у детей-якутов, чем у русских. В зависимости от сочетаний типа ацетилирования (АЦ) и уровня СРО в острой фазе ОРИ происходит изменение профиля иммунной защиты вследствие активации клеточного Th1-ответа или продукции IgA в слизистых РТ. Показано, что для детей-якутов в большей степени характерна стимуляция клеточного ответа, а для детей-русских — гуморального.

Выявлены особенности течения пневмоний, метаболические закономерности развития ответной реакции адаптации на инфекционный стресс и поддержание иммунного гомеостаза с учетом гено-фенотипа при ОРИ, осложненных пневмониями, у детей Крайнего Севера. Показано значение исследования уровня активности N-АТ при ОРИ, осложненных пневмониями, у больных детей (якутов и русских) в условиях Крайнего Севера, для последующего использования в качестве маркера при оценке предрасположенности ребенка к осложненному течению ОРИ и других инфекций.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, пневмонии, якуты, русские, тип ацетилирования, свободно-радикальное окисление, гормон роста (СТГ), кортизол, CD+ (3, 4, 8, 16, 25, 95), иммуноглобулины (Ig A, Ig M, IgG).

Введение

Индивидуальная активность метаболических процессов имеет важное биологическое (патогенетическое) значение. Известны заболевания, характерные клинические особенности которых связаны с определенным фенотипом метаболических реакций, что, в первую очередь, относится к типу реакции N-ацетилирования [1, 2]. Системы ацетилирования и окисления, находящиеся под контролем ферментов N-ацетилтрансферазы (N-АТ) и микросомальных оксидаз (МО), осуществляют биотрансформацию большого количества лекарственных веществ. Активность этих генетически детерминированных систем является главным фактором, определяющим колебания концентрации лекарств в организме пациентов и, в конечном итоге, их ответ на лекарства, применяемые при наиболее частых и социально значимых заболеваниях (инфекционных, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени) [3, 4].

Конституциональные особенности метаболических реакций определяют различную восприимчивость органов-мишеней к химическим токсикантам и канцерогенам. Генетический полиморфизм по активности фермента N-ацетилтрансферазы (N-АТ) распространен в большинстве популяций человека, так как одним свойственна быстрая, а другим — медленная форма фермента. Соответственно, фенотипически различают лиц с медленным и быстрым ацетиляторным фенотипом, так называемых медленных и быстрых ацетиляторов [5, 6]. В среднеевропейских популяциях количе-

Yakuts to compare with Russians. Depending on the combination of acetylation type and free-radical oxidation level during an acute phase of acute respiratory infection there is a change of a profile of immune protection due to the activation of cellular Th1-response or IgA production in mucous membranes. It is demonstrated that the stimulation of cellular response is more characteristic for Yakut-children, and humoral one for Russian-children.

There have been revealed the features of pneumonia course, the metabolic laws of the development of adaptation response to infectious stress and the maintenance of immune homeostasis with taking into account a genophenotype of acute respiratory infection complicated by pneumonia in children of the Far North. The value of the research of N-AT activity level in cases of acute respiratory infection complicated by pneumonia in ill children (Yakuts and Russians) in the conditions of the Far North is underlined as the reason for its further use as a marker of the predisposing factor for complicated acute respiratory infection and other infections.

Key words: acute respiratory infections, pneumonia, Yakuts, Russians, acetylation type, free-radical oxidation, growth hormone, cortisol, CD+(3, 4, 8, 16, 25, 95), immunoglobulins (Ig A, Ig M, IgG).

ство медленных ацетиляторов (МА) колеблется около 60%, а быстрых ацетиляторов (БА) — около 40%. Строго бимодальное распределение людей по уровню N-ацетилтрансферазной активности позволяет легко установить ацетиляторный фенотип у обследуемого, а независимость данной характеристики от возраста и условий окружающей среды дает возможность использовать ее в качестве маркера при оценке предрасположенности человека к различным заболеваниям [1, 7–10].

Рядом исследований, проведенных в клинике Научно-исследовательского института детских инфекций (НИИДИ), установлена большая предрасположенность медленных ацетиляторов к инфекционным заболеваниям: ОРИ, вирусному гепатиту (ВГ), кишечным инфекциям [7–9]. Дети с медленным ацетиляторным фенотипом в большей степени подвержены осложнениям, особенно имеющие наиболее низкий уровень N-АТ-активности — менее 10% [6, 7]. Детей с уровнем ацетилирования (АЦ) менее 10% можно отнести к группе риска заболеваний инфекционной природы. Последнее наблюдение послужило основанием для углубленного изучения тяжелого и осложненного пневмонией течения гриппа и других респираторных инфекций у детей с различным уровнем N-АТ-активности и типом ацетилирования.

Не менее важную роль в развитии метаболического ответа на инфекционный процесс оказывает интенсивность свободно-радикального окисления (СРО) в крови больных детей [11]. Как было показано ранее в НИИДИ, именно активация процессов СРО в лимфоцитах и плазме крови в 2–2,5

раза обеспечивала быстрый выход из заболевания [7, 12–15]. В то же время у больных, у которых не было отмечено активации СРО в лимфоцитах, наблюдали затяжное течение ОРИ с наслоением вторичных пневмоний [7, 16].

Течение и исход инфекционного процесса во многом зависит от условий проживания и адаптивных возможностей макроорганизма, качественного состояния клеток крови, их функциональной активности, что, в свою очередь, обусловлено метаболическими сдвигами в них. Влияние этнических и этиологических факторов, взаимоотношения микро- и макроорганизма изучены недостаточно, в том числе и у больных пневмониями детей, проживающих в Якутии [17–19].

Цель исследования – оценить значение ацетиляторного фенотипа ребенка и интенсивности свободно-радикального окисления (СРО) при развитии ОРИ, осложненных пневмониями в обеих популяциях детей (коренного населения (якуты) и приезжего, проживающего более года (русские)).

Материалы и методы

Проведено исследование и обобщены результаты наблюдения за 112 детьми, больными ОРИ, осложненными пневмониями, и 49 практически здоровыми в условиях Крайнего Севера (Саха).

Исследование интенсивности ацетилирования в высушенных образцах цельной крови проводили по методу Л.Н. Буловской [20], на базе НИИ детских инфекций. Для определения типа ацетилирования осуществляли нагрузки сульфодиметоксина с учетом массы тела испытуемого и последующего взятия крови через 5 часов после нагрузки.

Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали: по уровню диеновых конъюгатов (ДК) в лимфоцитах крови [21] на спектрофотометре DU–6 фирмы «Beckman Coulter». В качестве характеристики антиоксидантной защиты (АОЗ) исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД) в лимфоцитах и плазме крови [12]. Регуляторное влияние гормонов стресса (СТГ и кортизола) в крови детей исследовали иммуно-ферментным методом на аппарате UNIKAP-100, с использованием наборов фирмы «Beckman Coulter».

Исследование маркеров: CD+ (3, 4, 8, 16, 25, 95) в сыворотке крови детей больных ОРИ, осложненных пневмонией, осуществляли методом проточной цитометрии на аппарате Факсиллибур с помощью наборов «Бекман – Диккенсон». Изучение Jg классов M, A, G проводили иммуно-турбидиметрическим методом на аппарате VITALIT-1000, с использованием реактивов «HUMAN». Биохимические и иммунологические исследования проводили на базе лаборатории экологической и медицинской биохимии, биотехнологии и радиобиологии Инсти-

тута биологических проблем криолитозоны Сибирского отделения РАН. Определение иммунологических показателей в лаборатории ГУ «Якутский Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД». Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Excel по критерию Стьюдента и непараметрическим критериям. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [23].

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ пневмоний у 112 детей показал большую роль в возникновении заболевания неблагоприятного преморбидного фона: 56% детей находились на искусственном вскармливании; с гипохромной анемией – 21%; 18% страдали эксудативным катаральным диатезом (ЭКД), у 5% – врожденный порок сердца (ВПС). Заболеваемость повышалась в осеннее-зимний период. Структура пневмоний представлена в таблице 1. Течение пневмонии у большинства детей было острым, однако в 11% случаев (у 9 человек, из них: 4 якута, 5 русских) был затяжной характер течения. Ведущим синдромом у больных детей был общетоксический и инфекционный (гипертермия, перкуторные, аускультативные изменения, дыхательная недостаточность).

Таблица 1

Структура пневмоний

Тип пневмонии	Этническая группа	
	Якуты (n = 55)	Русские (n = 57)
Очаговая пневмония	44 чел. (80 %)	47 чел. (82%)
Сегментарная	7 чел. (13%)	5 чел. (9 %)
Долевая	4 чел. (7 %)	5 чел. (9 %)

В период разгара болезни у якутов и русских было характерно острое начало, выраженность интоксикационного синдрома, влажный кашель. При сравнении клинических характеристик детей якутов и русских, больных ОРИ с пневмониями, выявлены: достоверно большая длительность интоксикации у коренного населения $5,7 \pm 0,2$ дней по сравнению с пришлым населением $4,7 \pm 0,2$ дней и большая длительность койко-дня $13,8 \pm 0,2$ у якутов по сравнению с $11,5 \pm 0,6$ у русских). Возможно, наблюдавшиеся различия обусловлены особенностями обмена веществ и его интенсивности в этих этнических группах.

Клиника пневмонии была в обеих группах типичной, но в группе детей с медленным типом ацетилирования заболевание чаще принимало более тяжелое течение с более длительным выходом из болезни. По-видимому, это объясняет тот факт, что среди медленных ацетилаторов процент доле-

вых и сегментарных пневмоний несколько больше, чем среди быстрых, и связано, скорее всего, с агрессивностью возбудителя, недостаточной завершенностью и эффективностью фагоцитоза с более медленным включением адаптационных механизмов защиты и более быстрым развитием воспалительного инфильтрата, ранним вовлечением в процесс сердечно-сосудистой и нервной систем.

Кроме того, среди медленных ацетиляторов больше пневмоний, вызванных пневмококком в ассоциации с другими микроорганизмами (микоплазмами, хламидиями). Так, у медленных ацетиляторов этот показатель составил 34% (25), у быстрых — 20% (5).

Ранее было выявлено, что у детей с высоким уровнем ацетилирования выздоровление сопровождалось увеличением способности к индукции интерферона и максимальной его концентрации [7, 8]. По-видимому, это объясняет более быстрый запуск иммунных реакций и завершенности фагоцитоза, что отражается в динамике клинического течения заболевания и обуславливает более быстрый выход из болезни [20].

Сравнивая детей коренного населения (якутов) и пришлого (русских) внутри группы медленных ацетиляторов нами установлено, что русские

медленные ацетиляторы болеют тяжелее, чем дети якутов, и несколько легче болеют русские быстрые ацетиляторы, чем дети якутов. У детей пришлого населения с медленным типом ацетилирования длительности кашля и хрипов больше. Представленные группы детей достаточно близки по количеству и вполне могут быть сравнимы как в возрастном, так и в этиологическом аспектах.

Интенсивность процессов ацетилирования, как известно, является одной из причин, обуславливающих скорость метаболических процессов и влияющих на скорость выведения токсинов из организма [5, 9]. В прежних исследованиях нами установлено, что в условиях Северо-Запада среди госпитализированных больных ОРИ (СПб, НИИДИ) преобладали медленные ацетиляторы (96,3%). В условиях Крайнего Севера (Саха) выявлено 76% медленных и 24% быстрых ацетиляторов среди детей русских, госпитализированных с пневмониями, и 78% МА и 22% БА среди госпитализированных детей якутов. То есть в условиях Якутии даже быстрым ацетиляторам для выздоровления необходима госпитализация. В то же время значительных различий клинических характеристик медленных и быстрых ацетиляторов в обеих этнических группах не было выявлено (табл. 2). Только при сравнении медлен-

Таблица 2

Клиническая характеристика детей, больных ОРИ, осложненных пневмониями, в условиях Крайнего Севера (коренного и пришлого населения), с различным уровнем СРО и типами ацетилирования

Клинические характеристики	Дети, больные ОРИ, осложненными пневмониями			
	Коренное население		Пришлого население	
	Медленные АЦ	Быстрые АЦ	Медленные АЦ	Быстрые АЦ
Высокие ДК	(24)	(10)	(11)	(5)
Длительность температуры	6,1±0,3	6,2±0,6	6,1±0,3	6,0±0,7
Температура максимальная	39,1±0,1	39,3±0,2	39,3±0,2	39,4±0,3
Длительность кашля	9,8±0,3	9,6±0,5	9,2±0,4	10,0±0,4
Длительность хрипов	4,4±0,2	5,0±0,3	3,9±0,2	4,0±0,1*
Длительность интоксикации	5,4±0,3	5,6±0,4	5,2±0,4	5,5±0,6
Длительность койко-дня	13,6±0,3	13,9±0,5	13,9±0,3	14,0±0,7
Активность АТ	34,0±2,0 ¹	61,5±3,4	34,0±2,0 ¹	62,6±3,9
Низкие ДК	(18)	(5)	(5)	(5)
Длительность температуры	6,0±0,25	5,5±0,5	6,2±0,21	4,5±0,5
Температура максимальная	38,8±0,1	38,7±0,2	38,8±0,1	38,6±0,3
Длительность кашля	9,4±0,3	9,5±0,5	10,4±0,3*	9,5±0,5
Длительность хрипов	4,6±0,2	4,5±0,5	4,2±0,2*	4,0±0,5
Длительность интоксикации	5,0±0,2	5,0±0,1	5,8±0,2*	5,0±0,1
Длительность койко-дня	12,8±0,2	13,5±0,5	13,8±0,6	14,0±1,0
Активность АТ	32,6±2,3 ¹	69±0,8	29,3±2,3 ¹	64,6±2,4

* — $p \leq 0,05$ при сравнении с детьми коренного населения (якуты); ¹ — $p \leq 0,05$ при сравнении с детьми с быстрым типом АЦ

ных ацетиляторов якутов и русских отмечено достоверно большая длительность проявления признаков бронхиального синдрома (длительность кашля и хрипов) и длительность интоксикации у больных детей русских.

Одной из характеристик адаптационных механизмов защиты, как известно, является свободно-радикальное окисление (СРО), активно участвующее в процессах «дыхательного взрыва» при инфекционных заболеваниях, что ранее было показано сотрудниками НИИДИ (Говорова Л.В, Иванова В.В, Тихомирова О.В, Вершинина Е.Н, 2002 – 2008). Так же, как и в прежних исследованиях НИИДИ, у детей, больных ОРИ с пневмониями, выявлено изменение интенсивности СРО как в сторону снижения (40% якутов и 38% русских), так и в сторону повышения (60% якутов и 62% русских). То есть и коренное (якуты), и пришлое (русские) население Севера вынуждено бороться с пневмониями активацией СРО (за счет реакций «дыхательного взрыва»). Причем среди МА-якутов повышение уровня СРО отмечено у 55% больных, а среди БА – у 67%. В группе обследованных русских обнаружено 69% больных МА с высоким уровнем СРО в лимфоцитах и 50% больных с высоким уровнем СРО среди БА. В периоде ранней реконвалесценции отмечена тенденция к нормализации концентрации ДК лимфоцитов в группах как с высокой, так и с низкой интенсивностью СРО (табл. 3).

Выявлено снижение активности СОД в остром периоде в группе детей-русских с низкой интенсивностью СРО как среди МА, так и среди БА, но достоверное повышение в периоде реконвалесценции в группах с низким уровнем СРО, особенно у якутов-БА. Можно предполагать, что нормализация уровня ДК лимфоцитов у детей-якутов-БА (с высоким уровнем ДКлф) во многом обусловлена ростом антиоксидантной защиты (активность СОД лимфоцитов и плазмы).

Как было показано ранее [12], пути защиты от инфекции и особенности выхода из болезни во многом определялись соотношениями уровней кортизола и СТГ, контролирующих процессы адаптации к инфекционному процессу.

Сравнение уровней СТГ и кортизола у детей в настоящей работе (табл. 3, 4) показало, что в условиях Крайнего Севера активно работают оба гормона стресса. Уже у здоровых детей с разными типами АЦ концентрация СТГ в плазме крови была выше у БА, а уровень кортизола у русских-БА был достоверно ниже, чем у якутов.

В остром периоде заболевания у всех обследованных детей достоверно повышались уровни СТГ и кортизола (в 10 – 20 раз СТГ и в 2 – 3 раза кортизол), наиболее выражено в группе русских детей с низким уровнем СРО. В периоде ранней

реконвалесценции отмечена нормализация уровня кортизола у детей всех обследованных групп, тогда как уровень СТГ, несмотря на значительное снижение, все еще оставался повышенным (в 3 – 4 раза). У здоровых детей с быстрым типом АЦ в 2 раза выше уровень СТГ в плазме у якутов и в 1,5 раза выше у русских, по сравнению с детьми с медленным типом АЦ. Кроме того, у русских детей с быстрым типом АЦ в 1,5 раза ниже уровень кортизола, чем у русских-МА.

Соотношение уровней кортизола и СТГ отличалось даже у здоровых детей коренного и пришлого населения с различными типами АЦ (см. табл. 4). У больных ОРИ с пневмониями соотношение концентраций кортизол / СТГ снижалось в 8 раз у якутов-МА и в 2,5 раза у БА; тогда как у русских МА в 3,5 раза, а у БА в 1,5 раза. То есть можно предположить, что при ОРИ с пневмониями регулирующее влияние СТГ было более выражено у больных детей-якутов в группах с низким уровнем СРО, тогда как в группах детей пришлого населения (русских) значительную роль играл также кортизол. Поскольку известно, что СТГ обладает выраженными иммуноактивирующими свойствами и способен предохранять иммунокомпетентные клетки от супрессирующего действия кортизола; а также стимулирует иммунную систему, активируя пролиферацию плазматических клеток, синтез гамма-интерферона и активность макрофагов. Можно предположить, что выявленный нами рост уровня СТГ как раз и обеспечивает стимуляцию иммунной системы. В то же время экзогенные глюкокортикоиды оказывают тормозящее действие как на продукцию СТГ, так и на активность лимфоидной системы [24 – 26].

Из представленных в таблице 5 данных видно, что в остром периоде ОРИ фенотипический состав пула лимфоцитов крови варьирует в зависимости от типа ацетилирования (АЦ) и интенсивности СРО у детей как коренного, так и пришлого населения, с некоторыми отличиями между этими этническими группами.

У детей-якутов БА относительное содержание CD3+ Т-лимфоцитов, CD8+ ЦТЛ, естественных киллеров (ЕК) CD16+, а также активированных клеток с рецептором апоптоза CD95 значительно больше при высоком уровне ДК, чем при низком. Дополнительная мобилизация в кровь клеток-эффекторов иммунного ответа Th1-типа (CD8+ ЦТЛ и CD16+ ЕК), очевидно, предшествует их миграции в очаги воспаления, где они и осуществляют элиминацию зараженных клеток. Этот защитный механизм в меньшей степени выражен у детей-якутов БА с низким уровнем ПОЛ.

У детей-русских БА другая субпопуляция Т-клеток – CD4+ варьирует в зависимости от уровня ДК. У больных с высоким уровнем ДК в остром

Таблица 3

**Биохимические показатели в крови детей, больных ОРИ с пневмониями, в условиях
Крайнего Севера (якутов и русских с различными типами ацетилирования (АТ) и высоким
или низким уровнями СРО)**

Показатели	Больные с ОРИ, осложненными пневмониями			
	Коренное население (якуты)		Пришлое население (русские)	
	1 исследование	2 исследование	1 исследование	2 исследование
Медленный тип ацетилирования от 0 до 50%				
Низкий уровень СРО				
Интенсивн. АТ%	32,6±2,3	(18)	31,0±4,1	(5)
ДК лф мкмоль/мл	0,49±0,02*	0,77±0,05 ¹	0,50±0,01*	0,85±0,09 ^{1,*}
СОД _{лф} УЕ/мл	2,03±0,41	1,52±0,21	1,0±0,3*	1,7±0,091
СОД _{пл} УЕ/мл	9,8±0,9	12,01±1,65	9,9±1,9	11,78±0,9
СТГ мг/мл	41,8±3,9*	17,7±2,1 ^{1,*}	36,0±3,4*	12,8±1,2 ^{1,*}
Кортизол мг/мл	40,4±3,0*	13,9±0,8 ^{1,*}	50,9±0,2*	17,8±1,5 ¹
Кортизол/СТГ	1,0*	0,7*	1,4*	1,3*
Высокий уровень СРО				
Интенсивн. АТ%	34,0±2,0	(19)	34,0±2,0	(11)
ДК лф мкмоль/мл	1,12±0,10*	0,78±0,05 ¹	1,37±0,33*	0,81±0,07 ¹
СОД _{лф} УЕ/мл	1,40±0,20	1,55±0,16	1,56±0,26	1,7±0,2
СОД _{пл} УЕ/мл	12,1±1,6	12,1±1,7	9,9±1,7	9,9±1,3
СТГ мг/мл	38,7±2,3*	16,0±0,7 ^{1,*}	43,2±4,4*	24,0±4,2 ^{1,*}
Кортизол мг/мл	44,3±3,0*	18,3±1,01	49,4±3,1*	18,1±1,5 ¹
Кортизол/СТГ	1,1*	1,1*	1,1*	0,7*
Быстрый тип ацетилирования от 55 до 80%				
Низкий уровень СРО				
Интенсивн. АТ%	61,5±3,4	(5)	64,6±2,4	(5)
ДК лф мкмоль/мл	0,46±0,02	0,75±0,13 ¹	0,44±0,05 ^{3,*}	0,97±0,24 ^{1,*}
СОД _{лф} УЕ/мл	0,89±0,32	2,60±0,82 ¹	0,77±0,02 ^{3,*}	1,65±0,231
СОД _{пл} УЕ/мл	11,8±3,7	19,9±2,7 ¹	10,3±1,2 ³	13,7±0,3*
СТГ мг/мл	43,0±3,8*	17,3±2,0 ^{1,*}	40,6±3,9*	17,0±2,4 ^{1,*}
кортизол мг/мл	38,2±4,5*	14,9±2,51	54,0±7,1*	16,6±0,25 ¹
Кортизол/СТГ	0,9*	0,9*	1,4*	1,0*
Высокий уровень СРО				
Интенсивн. АТ%	69,0±8,0	(11)	59,9±2,4	(11)
ДК лф мкмоль/мл	1,59±0,29 ^{4,*}	0,92±0,15 ^{1,*}	1,39±0,153	0,71±0,03 ¹
СОД _{лф} УЕ/мл	1,7±1,4	1,5±0,2	1,15±0,19	1,80±0,41
СОД _{пл} УЕ/мл	11,6±1,7	10,7±1,6 ⁴	6,16±0,94 ^{3,*}	11,1±2,1 ^{2,3}
СТГ мг/мл	44,1±4,4*	18,3±2,5 ^{1,*}	43,8±3,8*	14,3±1,13 ^{1,3,*}
кортизол мг/мл	56,9±5,1*	22,8±1,8 ^{1,*}	58,2±4,2*	20,6±2,1 ^{1,3,*}
Кортизол/СТГ	1,3*	1,2*	1,3*	1,5*

* — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями здоровых (табл. 4); ¹ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями острого периода;
² — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с быстрым типом АТ; ³ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями коренного населения (якуты); ⁴ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с высоким уровнем ДК

Таблица 4

**Иммунологические и биохимические показатели крови здоровых детей в условиях
Крайнего Севера (коренное и пришлое население) с разным типом АТ**

Показатели (ед.)	Медленные АТ		Показатели (ед.)	Быстрые АТ	
	Якуты	Русские		Якуты	Русские
Акт.АЦ (%)	33,3±5,8 ¹	39,7±4,7 ¹	Акт.АЦ (%)	63±3	58,0±2,4
Ig M г/л	1,65±0,48	1,27±0,24	Ig M г/л	1,9±0,8	1,37±0,35
Ig A г/л	1,9±0,3	2,8±0,5	Ig A г/л	1,42±0,29	2,9±0,62
Ig G г/л	14,7±1,9	13,4±0,3 ¹	Ig G г/л	11,95±0,35	10,6±0,80
CD3 % кл	54,9±4,34	54,0±2,7	CD3 % кл	53,7±2,4	57,8±0,16
CD4 % кл	46,0±1,2 ¹	40,5±2,4*	CD4 % кл	40,35±1,65	40,5±0,54
CD8 % кл	23,5±2,5	19,5±1,4	CD8 % кл	20,0±3,8	18,4±1,7
CD4/CD8	2,0	2,1	CD4/CD8	2,0	1,9
CD16 % кл	13,6±0,6	12,3±1,5	CD16 % кл	13,5±2,3	11,9±0,4
CD25 % кл	9,0±1,2	11,0±0,5	CD25 % кл	9,2±0,2	10,8±0,6
CD95 % кл	17,5±0,3	16,5±0,4	CD95 % кл	17,1±0,2	16,2±0,6
ДКлфмкмоль/мл	0,68±0,03	0,65±0,02	ДКлфмкмоль/мл	0,63±0,08	0,64±0,01
СОДлф УЕ/мл	1,66±0,03	1,80±0,10 ¹	СОДлф УЕ/мл	1,69±0,020	1,45±0,05
СОД пл УЕ/мл	10,9±0,9	11,06±0,7	СОД пл УЕ/мл	10,15±0,03	10,5±0,3
СТГ мг/мл	2,2±0,6 ¹	4,85±1,00* ¹	СТГ мг/мл	4,18±0,40	6,3±0,8
Кортизол мг/мл	17,9±1,5	19,7±1,5 ¹	кортизол мг/мл	18,1±1,9	13,3±1,1*
Кортизол/СТГ	8,7	4,7	Кортизол/СТГ	4,3	2,1
n	3	5	n	5	5

* — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями детей коренного населения; ¹ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями детей с быстрым типом АТ

периоде болезни их значительно меньше, чем у больных с низким уровнем ДК. В последнем случае, очевидно, замедлена их миграция в очаги воспаления. При этом соотношения CD4/CD8 остаются такими же, как и у детей-якутов. Обращают на себя внимание обратные соотношения числа активированных CD95+ клеток в зависимости от уровня ДК у детей-якутов с разными типами АЦ. Если у больных-БА повышенное содержание CD95+ клеток ассоциировано с высоким уровнем ДК, то у МА — наоборот, с низким уровнем ДК. Число (%) CD95+ клеток среди лимфоцитов крови зависит от интенсивности двух одновременно идущих процессов — активации клеток и их миграции в очаги воспаления. Можно предположить, что у якутов-БА процесс активации лимфоцитов с выходом CD95+ клеток в циркуляцию более выражен при высоком, чем низком уровне ДК. В то же время у МА с низкой интенсивностью ПОЛ может быть связана задержка миграции этих клеток в очаги воспаления. Аналогичное соотношение числа CD95+ клеток в зависимости от уровня ДК у детей-русских отмечено только в ассоциации с медленным ТА.

Было установлено, что субпопуляционный состав лимфоцитов крови у больных с медленным

типом АЦ в значительно меньшей степени зависит от интенсивности СРО, чем у больных с быстрым типом АЦ, особенно в популяции детей коренного населения. Наибольшие различия показателей фенотипирования лимфоцитов в остром периоде ОРИ между якутами и русскими имеют место у больных-БА с высоким уровнем ДК.

В таблице 6 представлены модуляции пула Ig трех основных классов в динамике болезни у детей якутов и русских с разными типами АЦ и уровнем ДК. В острую фазу болезни у пациентов всех групп происходило значительное усиление продукции IgM, раннего класса Ig, менее всего зависимого от помощи активированных Т-клеток. Наименьший прирост показателя наблюдали у детей русских-МА с высоким уровнем ДК. Синтез IgG, основного класса Ig приобретенного иммунитета, также значительно возрастал у детей всех групп, но лишь к периоду выздоровления. Существенные различия между группами больных по изучаемым параметрам проявились только в уровне продукции IgA — важного фактора защиты слизистых оболочек в остром периоде ОРИ.

У детей коренного населения — МА в острой фазе болезни имел место существенный прирост IgA в циркуляции, особенно выраженный при

Таблица 5

Иммунологические показатели в крови детей, больных ОРИ с пневмониями (коренное и пришлое население), в условиях Крайнего Севера с различными типами ацетилирования и уровнем СРО

Показатели (ед.)	Дети, больные ОРИ с пневмониями			
	Коренное население		Пришлые население	
	Острый период	Период реконвалесценции	Острый период	Период реконвалесценции
Медленные ацетиляторы от 0 до 50%				
Низкие ДКлф	n= 21		n= 5	
CD3 % кл	69,3±5,3 ^{*.4}	64,9±2,9 [*]	65,0±7,1 [*]	64,5±4,1 [*]
CD 4 % кл	48,5±3,9 ²	45,0±1,9	49,2±5,4 ²	45,5±2,3 [*]
CD8 % кл	45,0±3,3 [*]	36,6±4,4 ^{*.1}	37,9±2,5 ^{*2}	31,5±2,2 ^{*.1}
CD 4 / CD8	1,1 [*]	1,2 [*]	1,2 [*]	1,3 [*]
CD 16 % кл	15,6±1,9	15,5±1,7	10,4±0,8 ^{3.2}	15,7±0,8 ^{1.*.2}
CD 25 % кл	10,3±1,6 ²	14,6±1,7 [*]	12,6±2,4 [*]	14,1±1,3 [*]
CD95 % кл	16,3±2,0	28,1±2,3 ^{*.4}	18,4±2,5 ^{3.4}	24,2±2,5 ^{*.1.2}
Высокие ДК лф	n= 21		n= 11	
CD3 % кл	57,3±3,7 ²	63,7±1,6 ^{*.2}	64,9±5,9 [*]	65,2±2,6 [*]
CD 4 % кл	47,8±2,7 ²	41,5±1,9 ^{*.1}	55,7±4,2 ^{*.2}	45,5±2,5 [*]
CD8 % кл	42,9±2,1 ^{*.2}	34,2±2,8 ^{*.1.2}	38,3±2,7 [*]	30,0±3,7 [*]
CD 4 / CD8	1,1 [*]	1,2 [*]	1,5 [*]	1,5 [*]
CD 16 % кл	15,6±1,3	13,5±0,8 ²	13,3±1,7	15,3±1,8 [*]
CD 25 % кл	12,9±1,7	16,1±0,8 ^{*.2}	12,3±2,3	14,9±0,5 [*]
CD95 % кл	16,2±1,4 ^{*.2}	24,0±1,3 ¹	12,7±1,0 ^{3.*}	20,3±2,2 ^{1.*}
Быстрые ацетиляторы от 55 до 80%				
Низкие ДКлф	n= 10		n= 11	
CD3 % кл	65,0±3,5 ^{*.4}	67,1±5,0 [*]	57,3±3,0 ^{1.*}	58,9±3,8 ¹
CD 4 % кл	57,0±4,0 [*]	45,7±2,8 [*]	58,6±3,4 ^{*.4}	43,1±4,2 ¹
CD8 % кл	37,5±3,7 ^{*.4}	32,8±3,6 ^{*.4}	33,5±0,8 [*]	25,9±4,9 ^{*.2}
CD 4 / CD8	1,5 [*]	1,4 [*]	1,6 [*]	1,6 [*]
CD 16 % кл	12,3±1,6	16,7±1,0 ^{*.1.4}	15,4±1,9	10,4±1,2 ^{1.2}
CD 25 % кл	18,7±2,8	16,4±1,7	9,7±2,6 ^{*.3}	16,0±2,9
CD95 % кл	16,1±1,5 ³	25,8±1,3 ¹	17,8±8,6	15,5±0,1 ^{1.2.3}
Высокие ДК лф	n= 5		n= 7	
CD3 % кл	79,8±2,6 [*]	54,9±3,3 ¹	55,6±4,3 ^{2.3}	65,0±4,3 ^{1.2.*}
CD 4 % кл	59,5±6,0 [*]	42,0±4,3	38,9±4,5 ^{2.3}	38,3±2,1
CD8 % кл	60,0±7,4 [*]	46,5±8,9 ^{1.*}	32,0±5,3 ^{2.*}	25,7±3,8 ^{2.*}
CD 4 / CD8	1,0 [*]	0,9 [*]	1,1 [*]	1,5 [*]
CD 16 % кл	12,3±1,6	20,5±5,3 ^{1.*}	11,2±1,6	15,2±1,6 ^{2.3.*}
CD 25 % кл	13,3±4,0 [*]	12,5±2,9	15,6±3,6 [*]	14,2±1,4
CD95 % кл	24,4±2,8 [*]	19,4±5,0	14,0±1,2 ²	20,7±1,9 ^{1.*}

* — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями здоровых (из табл. 4); ¹ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями острого периода; ² — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с быстрым типом АТ; ³ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями коренного населения (якуты); ⁴ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с высоким уровнем ДК

низком уровне ДК ($7,12 \pm 1,30$ против $4,9 \pm 1,2$). В меньшей степени эта защитная реакция была выражена у якутов-БА, с той же тенденцией к ослаблению при высоком уровне ДК. Очевидно, эта закономерность является обратной стороной усиления клеточного иммунного ответа Th1-типа,

о чем свидетельствует дополнительная мобилизация CD8+ Т-клеток и CD16+ ЕК у БА с высоким уровнем ДК (см. табл. 5). У детей-якутов — БА с высоким уровнем ДК активация синтеза IgA замедленна, проявляясь лишь в периоде реконвалесценции.

Таблица 6

Иммуноглобулины в крови детей, больных ОРВИ с пневмониями, в условиях Крайнего Севера (коренное и пришлое население), с различными типами ацетилирования и уровнем СРО

Показатели (ед.)	Дети, больные ОРВИ с пневмониями			
	Коренное население		Пришлое население	
	Острый период	Период реконвалесц.	Острый период	Период реконвалесц.
Медленные ацетиляторы от 0 до 50%				
Низкие ДКлф	n= 10		n= 8	
Ig M г/л	6,73±0,49*	2,84±0,14 ¹	5,8±0,8*	3,0±0,4 ^{1,*}
Ig A г/л	7,12±1,30 ^{2,4*}	5,47±0,91*	1,4±0,4 ^{4,2,3,*}	5,1±0,8 ^{1,4,*}
Ig G г/л	15,3±0,9	21,5±1,4 ^{1,*}	16,8±1,4	21,2±2,5 ^{1,*}
Высокие ДК лф	n= 20		n= 11	
Ig M г/л	6,4±0,4*	2,9±0,2 ¹	3,69±0,87 ^{2,*}	3,93±0,69,*
Ig A г/л	4,9±1,2*	4,9±0,6*	6,09±0,73 ^{3,*}	2,92±0,33 ^{1,3}
Ig G г/л	16,5±0,9	24,0±1,4 ^{1,*}	16,3±2,0	21,7±1,8 ^{1,*}
Быстрые ацетиляторы От 55 до 80%				
Низкие ДКлф	n= 11		n= 5	
Ig M г/л	6,09±0,73*	2,92±0,33 ¹	8,65±2,75*	3,65±0,45 ^{1,*}
Ig A г/л	3,69±0,87*	3,93±0,67*	9,15±2,95 ^{4,3,*}	4,0±0,1 ¹
Ig G г/л	16,3±1,57	21,7±1,84 ^{1,*}	18,5±1,45 ⁴	25,5±1,7 ¹
Высокие ДК лф	n= 10		n= 7	
Ig M г/л	6,46±0,78*	2,97±0,38 ¹	6,36±1,03	3,69±0,65 ¹
Ig A г/л	2,45±0,95	5,13±0,69 ^{1,*}	4,96±1,68	3,40±0,87 ³
Ig G г/л	16,4±1,5	24,4±1,3 ^{1,*}	12,7±2,2	22,9±2,9 ¹

* — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями здоровых (из табл. 4); ¹ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями острого периода; ² — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с быстрым типом АТ; ³ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями коренного населения (якуты); ⁴ — $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями больных с высоким уровнем ДК

У детей пришлое население — МА стимуляция синтеза IgA, напротив, в большей степени выражена при высоком уровне ДК, чем низким ($6,1 \pm 0,7$ против $1,4 \pm 0,4$). Однако у русских-БА экстремально высокий IgA-ответ наблюдается в связи с низким уровнем ДК ($9,15 \pm 2,95$ против $4,96 \pm 1,68$). Можно предположить, что слабая интенсивность процессов СРО в данном случае компенсируется скоростью ацетилирования в метаболизме иммунных реакций и что массивное накопление IgA способствует ускоренному купированию инфекционного синдрома у детей этой подгруппы (см. табл. 2).

Таким образом, два независимых параметра — скорость ацетилирования и интенсивность СРО, регулирующие активацию клеток, синтез медиаторов защиты и уровень гормонов в крови, а также цитотоксические свойства лимфоцитов, взаимодействуют между собой, влияя на регуляцию метаболизма и отдельные механизмы иммунного ответа. Это влияние в большей степени выражено у детей коренного населения, чем пришлое. Так, у детей-якутов с быстрым типом АЦ в сочетании с высоким уровнем ДК служит маркером дополни-

тельной активации иммунного ответа клеточного Th1-типа, с массивным выходом в циркуляцию клеток-эффекторов и активированных CD95+ лимфоцитов.

У детей-русских БА в зависимости от уровня ДК модулирует субпопуляция CD4+ Т-клеток с хелперными функциями. Этому соответствуют значительные различия в продукции IgA. Дополнительным механизмом иммунной защиты у детей-русских служит резкая стимуляция локального синтеза IgA, клетками-продуцентами которого служат В-лимфоциты слизистых РТ. Важно, что у русских этот механизм проявляется при сочетании быстрого типа АЦ с низким уровнем ДК или медленного типа АЦ с высоким уровнем ДК.

Следует заметить, что у детей-якутов МА наблюдается сходный механизм стимуляции синтеза IgA в ассоциации с высоким уровнем ДК. По-видимому, он компенсирует отсутствие активации клеточного иммунитета у детей-МА по сравнению с БА.

В целом, в зависимости от сочетаний типа АЦ и уровня СРО в острой фазе ОРВИ происходит изменение профиля иммунной защиты вследствие

активации клеточного Th1-ответа или продукции IgA в слизистых РТ. Эти изменения неоднозначны у детей коренного и пришлого населения. Если для детей-якутов в большей степени характерна стимуляция клеточного ответа, то для детей-русских, напротив, — гуморального.

Лечение детей, больных пневмониями, было направлено на проведение комплексной, посиндромной терапии и на поддержание жизненных функций организма. Решение вопросов антибактериальной терапии производилось согласно выделенной микрофлоры и в соответствии с чувствительностью возбудителей к антибиотикам, определяемой централизованно в региональной лаборатории. В стационаре дети обеих групп получали этиотропное, патогенетическое, дезинтоксикационное, симптоматическое, а также физиолечение. В тяжелых случаях применялась гормональная, инфузионная терапия. В некоторых ситуациях применялся повторный курс антибактериальной терапии; как русские, так и якуты получали однотипную терапию.

Наиболее эффективными оказались цефалоспорины 2—3 поколения (цефазолин, цефатоксим, цефтриаксон). Пенициллин менее активен в отношении возбудителей. В сравнении с ним наиболее эффективен ампициллин у детей старшего возраста. Имеет место тот факт, что при лечении детей с низкой N-АТ-активностью эффективность лечения антибиотиками пенициллинового ряда была недостаточной. И только при смене на гентамицин процесс выздоровления ускорялся. То есть у детей с медленным ацетиляторным фенотипом с уровнем N-АТ менее 30% показано применение гентамицина, включающегося в процессы ацетилирования и активирующего интенсивность этих процессов, что способствует более эффективному выздоровлению [6].

Таким образом, изучены особенности метаболического ответа у детей двух групп.

Впервые проведено сопоставление тяжести течения заболевания у двух различных этнических групп детей в условиях Крайнего Севера с учетом ацетиляторного фенотипа и интенсивности СРО.

Выявлены особенности течения пневмоний, метаболические закономерности развития ответной реакции адаптации на инфекционный стресс и поддержание иммунного гомеостаза с учетом гено-фенотипа при ОРВИ, осложненных пневмониями, у детей Крайнего Севера.

Показано значение исследования уровня активности N-ацетилтрансферазы при ОРВИ, осложненных пневмониями у больных детей (якутов и русских) в условиях Крайнего Севера, для последующего использования в качестве маркера при оценке предрасположенности ребенка к осложненному течению ОРВИ и других инфекций.

Обоснованы показания к направленной терапии в двух этнических группах детей с учетом интенсивности окислительного стресса и ацетиляторного фенотипа у детей с ОРВИ, осложненных острыми пневмониями.

Установленные клиничко-метаболические особенности детей 2 групп в ранний период заболевания позволяют объективно оценить ожидаемую тяжесть процесса и направленность применяемой терапии.

Выводы:

1. В условиях Крайнего Севера также подтверждены 2 варианта метаболического ответа лимфоцитов (их биохимической и функциональной активности) при остром инфекционном процессе у детей (в зависимости от интенсивности окислительного стресса, от степени активации СРО), определяющие особенности гуморального и клеточного иммунного ответа, сопровождающиеся различной тяжестью течения инфекционного заболевания и требующие различного терапевтического подхода.

2. В основе развития реакции адаптации при инфекционном процессе у детей лежит повышение активности гипоталамо-надпочечниковой системы (рост уровня кортизола, СТГ), активация СРО лф и эритроцитов (способствующая увеличению проницаемости клеточных мембран и выходу факторов иммунной защиты). Смена фаз гормональной регуляции интенсивности СРО и АОЗ в клетках крови приводила к синхронным сдвигам функциональной активности лимфоцитов.

3. Показано, что в зависимости от сочетаний типа АЦ и уровня СРО в острой фазе ОРВИ происходит изменение профиля иммунной защиты вследствие активации клеточного Th1-ответа или продукции IgA в слизистых РТ. Эти изменения неоднозначны у детей коренного и пришлого населения. Если для детей-якутов в большей степени характерна стимуляция клеточного ответа, то для детей-русских, напротив, — гуморального.

Литература

1. Буловская, Л.Н. Изучение типа ацетилирования при злокачественных новообразованиях и противоопухолевого действия анагормона АКГТ : автореф. дис. . д-ра биол. наук / Л.Н. Буловская. — Л., 1980. — 44 с.
2. Журавский, С.Г. Сенсоневральная тугоухость: молекулярно-генетические, структурные и лечебно-профилактические аспекты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Г. Журавский. — СПб., 2006. — 35 с.
3. Рудая, Н.В. Состояние системы ферментов окисления в зависимости от ацетилтрансферазной активности / Н.В. Рудая [и др.] // Укр. биохим. журнал. — 1993. — Т. 65, № 6. — С. 108—111.
4. Cascorbi, I. Homozygous rapid arylamine NAT2 genotype as a susceptibility factor for lung cancer / I. Cascorbi [et al.] // Cancer Res. — 1996. — V. 56, № 17. — P. 3961—3966.

5. Яковлева, О.А. Генотипический и фенотипический полиморфизм N-ацетилтрансфераз в роли предикторов бронхолегочных заболеваний / О.А. Яковлева [и др.] // Пульмонология. — 2003. — № 4. — С. 115–121.
6. Дробаченко, О.А. Сравнительная характеристика мноморфного и полиморфного ацетилирования / О.А. Дробаченко, Л.Н. Буловская, В.В. Иванова // Клинич. лаб. диагностика. — 1994. — № 4. — С. 49.
7. Вершинина, Е.Н. Иммуно-метаболические нарушения и способы их терапевтической коррекции при респираторных заболеваниях у детей с герпесвирусным инфицированием : автореф. канд. дисс. / Е.Н. Вершинина. — СПб., 1996. — 25 с.
8. Тихонова, В.А. Особенности течения, исходов и терапии НВ-вирусной инфекции у детей с различным фенотипом ацетилирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Тихонова. — СПб., 1995.
9. Тихонова, В.А. Эффективность терапии НВ-вирусной инфекции у детей с различным типом ацетилирования / В.А. Тихонова, И.В. Гользанд // Клиническая медицина. — 1996. — С. 33–34. — (Клиническая практика).
10. Cascorbi, I. Arylamine N-acetyltransferase activity in man / I. Cascorbi [et al.] // Drug metab. rev. — 1999. — V. 31, № 2. — Р. 489–502.
11. Дубинина, Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопросы мед. химии. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 561–581.
12. Говорова, Л.В. Механизмы метаболической адаптации и окислительный стресс при вирусных и бактериальных инфекциях у детей : автореф. докт. дисс. / Л.В. Говорова. — СПб., 2002. — 48 с.
13. Говорова, Л.В. Оценка интенсивности свободно-радикального окисления в клетках и плазме крови, для дифференцированного подхода к назначению антиоксидантной терапии : пособие для врачей / Л.В. Говорова [и др.]. — СПб., 2002. — С. 1–31.
14. Иванова, В.В. Варианты биохимического ответа лимфоцитов на инфекционный процесс / В.В. Иванова, Л.В. Говорова, О.В. Тихомирова // Мед. акад. журн. — 2003. — Т. 3, № 4. — С. 47–58.
15. Иванова, В.В. Особенности биохимических изменений в клетках и плазме крови у детей с ОРВИ и бактериальными пневмониями / В.В. Иванова [и др.] // Педиатрия. — 2004. — № 5. — С. 38–43.
16. Способ определения показаний для антиоксидантной терапии у детей при инфекционной патологии / В.В. Иванова, Л.В. Говорова, Е.Н. Вершинина. — Заявка на изобрет. 2004 г. № 2004122722 от 23.07.04 г. — С. 25. — Решение о выдаче патента — 28.12.05.
17. Авцын, А.П. Патология человека на Севере / А.П. Авцын [и др.]. — М.: Медицина, 1985. — 415 с.
18. Величковский, Б.Т. Экологическая пульмонология (роль свободно-радикальных процессов) / Б.Т. Величковский. — Екатеринбург: ЕМНЦ, 2003. — 141 с.
19. Деряпа, Н.Р. Адаптация человека в полярных районах Земли / Н.Р. Деряпа, И.Ф. Рябинин. — Л.: Медицина, 1977. — 218 с.
20. Буловская, Л.Н. Определение фенотипа N-ацетилтрансферазной активности / Л.Н. Буловская [и др.] // Лаб. дело. — 1990. — № 10. — С. 28–30.
21. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, М.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. — 1987. — № 1. — С. 118–121.
22. Бориско, А.С. Состояние процессов ацетилирования у больных с синдромом бронхоспазма : респ. межвед. сб. / А.С. Бориско; МЗ УССР.
23. Урбах, В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В.Ю. Урбах. — М.: Медицина, 1975. — 296 с.
24. Чеботарев, В.Ф. Эндокринная регуляция иммунитета / В.Ф. Чеботарев. — Киев: Здоровье, 1979. — 160 с.
25. Акмаев, И.Г. Текущие концепции взаимодействия регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной / И.Г. Акмаев // Успехи физиологических наук. — 1996. — Т. 27, № 1. — С. 3–20.
26. Балаболкин М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин. — М.: Универсум паблишинг, 1998. — 354 с.

Авторский коллектив:

Иванова Вера Васильевна — главный научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор; тел. 8(812)234-00-92;

Говорова Людмила Владимировна — старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.б.н.; тел. 8(812)234-34-18, e-mail: Gov-31-07-47@yandex.ru;

Ербасская Александра Витальевна — аспирант Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России; тел. +7-921-580-75-50, e-mail: eav@front.ru;

Железникова Галина Федоровна — старший научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н., профессор, тел. 8(812)234-34-18, e-mail: zheleznikova.galina.@gmail.com.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ РОЖИ

Л.И. Ратникова, Т.А. Дубовикова

Челябинская государственная медицинская академия, Челябинск

Assessment of vascular-platelet hemostasis in patients with hemorrhagic forms of erysipelas

L.I. Ratnikova, T.A. Dubovikova

Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk

Резюме. В статье представлены результаты исследования состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в динамике у больных геморрагическими формами рожи. Установлено повышение агрегационной способности тромбоцитов на фоне уменьшения их общего количества при данных клинических формах заболевания. Наибольшие изменения были характерны для буллезно-геморрагического процесса при исследовании коллаген-индуцированной агрегации. Также было выявлено наличие дисфункции эндотелия по повышению активности фактора Виллебранда.

Ключевые слова: рожа, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, дисфункция эндотелия.

Abstract. The article presents the results of the research of vascular-platelet hemostasis in dynamics with the patients with hemorrhagic forms of erysipelas. Found an increase platelet aggregation in the background of a decrease in the total number of the given clinical forms of the disease. The greatest changes were typical for bullosa hemorrhagic process in the study of collagen-induced aggregation. Also revealed the presence of endothelial dysfunction by increased activity of von Willebrand factor.

Key words: erysipelas, vascular-platelet hemostasis, endothelial dysfunction.

Введение

Рожа — инфекция наружных покровов, вариант стрептококковых заболеваний группы А, — чрезвычайно распространена в современном мире и является одной из актуальных медико-социальных проблем здравоохранения [3, 5]. Это объясняется не только отсутствием тенденции к снижению на протяжении многих десятилетий, но и частым рецидивированием и возможностью развития серьезных осложнений [5, 7, 11].

По данным многих авторов, последние десятилетия характеризуются эволюцией клинического течения рожи, связанной с увеличением удельного веса геморрагических форм болезни [6, 12].

Представляет значительный научный и практический интерес изучение состояния свертывающей системы у больных геморрагическими формами рожи. Следует отметить, что, несмотря на несомненные успехи, достигнутые в изучении роли гемостаза в патогенезе рожи [1, 5, 10, 13, 14], причины развития регионарных проявлений тромбгеморрагического синдрома у больных рожей до конца не ясны. Многие детали самого механизма все еще нуждаются в уточнении и дальнейшем детальном изучении. В частности, важным представляется исследование первичного этапа коагуляционного каскада.

Цель исследования — изучить роль сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе развития геморрагических форм рожи.

Задачи исследования

1. Выявить изменение количественного содержания кровяных пластинок у пациентов с эритематозно-геморрагической и буллезно-геморрагической формами рожи.
2. Охарактеризовать спонтанную и индуцированную агрегационную активность тромбоцитов у рассматриваемой группы больных в остром периоде и на этапе ранней реконвалесценции.
3. Определить активность фактора Виллебранда как маркера эндотелиальной дисфункции в динамике заболевания.

Материалы и методы

Источниковую популяцию составили 122 пациента с диагнозом «рожа», госпитализированные в специализированное инфекционное отделение Городской клинической больницы № 8 города Челябинска с 2007 по 2009 г. Больные были отобраны методом сплошной выборки согласно определенным критериям.

В данную работу включались пациенты на условиях добровольного информированного согласия

в возрасте от 18 до 65 лет с клинически подтвержденным диагнозом эритематозной, эритематозно-геморрагической или буллезно-геморрагической рожи в острый период болезни независимо от кратности и распространенности процесса (критерии включения).

Критериями исключения были следующие состояния: возраст менее 18 и более 65 лет, наличие декомпенсированной соматической патологии у заболевших рожей, хроническая сердечная недостаточность (ХСН выше IIa стадии), отягощенный наследственный анамнез по тромбозам, наличие тромботических событий в анамнезе, варикозная болезнь вен нижних конечностей с проявлением хронической венозной недостаточности II и более степени по CEAP (Международная классификация: C — clinic, E — etiology, A — anatomy, P — pathophysiology), системные болезни соединительной ткани, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования на момент исследования и в анамнезе менее 5 лет. Также исключающими факторами являлись алкогольная и наркотические зависимости, ментальные расстройства, затрудняющие контакт, отказ от участия в исследовании.

В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 1964, 2008 ред.) в работе со здоровыми людьми и пациентами соблюдались этические принципы.

Для реализации предпринятого исследования, согласно цели и задачам, были сформированы следующие группы наблюдения. В I группу были включены пациенты с эритематозно-геморрагической формой рожи (54 человека), II группу составили 38 человек с буллезно-геморрагическими проявлениями в местном статусе. Первые две группы являлись основными. Для оценки степени достоверности полученных данных, были выделены также дополнительные группы: III — 30 заболевших эритематозной формой. В референтную (IV группу) вошли 22 человека из группы условно-здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Общеклинический анализ крови с определением количества тромбоцитов с помощью автоматического анализатора пациентам групп наблюдения проводился на базе клинической лаборатории Городской клинической больницы № 8. Выражали результат числом клеток $\times 10^9/\text{л}$.

Материалом для исследования агрегации кровяных пластинок являлась венозная кровь, забранная в вакуумную пробирку, содержащую 3,8% раствор цитрата натрия. Соотношение объемов крови и антикоагулянта — 9:1. Показатели гемостазиограммы, принципы методов их определения,

а также авторы методик и реактивы приведены в таблице 1.

Таблица 1

Методы исследования агрегационной способности тромбоцитов

Показатель	Принцип метода	Реактивы	Методика
Определение адреналин-индуцированной (2,5 мкМ) агрегации тромбоцитов	Характеристика агрегации проводится по величине падения оптической плотности	«Технология-Стандарт», Барнаул, анализатор агрегации AP 2110 «Солар»	Турбидиметрический метод G.V.R. Born
Определение АДФ-индуцированной (0,5 мкМ) агрегации тромбоцитов	Характеристика агрегации проводится по величине падения оптической плотности	«Технология-Стандарт», Барнаул, анализатор агрегации AP 2110 «Солар»	Турбидиметрический метод G.V.R. Born
Определение коллаген-индуцированной (2 мг/мл) агрегации тромбоцитов	Характеристика агрегации проводится по величине падения оптической плотности	«Технология-Стандарт», Барнаул, анализатор агрегации AP 2110 «Солар»	Турбидиметрический метод G.V.R. Born
Определение активности фактора Виллебранда (N 50 — 150%)	Фактор вызывает агглютинацию тромбоцитов в присутствии ристомиицина	«НПО РЕНАМ», Москва	По Evans и Osten, модификация Б.Ф. Архипова, Л.З. Баркагана

Исследование указанных параметров проводилось в остром периоде (2 — 5-й дни болезни) и в периоде ранней реконвалесценции (10 — 12-й дни от начала заболевания).

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics 12.01. Описательную статистику количественных переменных выражали в виде среднего, стандартной ошибки и 95% доверительного интервала для среднего с указанием нижней и верхней границы. Для оценки различий между группами в количественных признаках использовали непараметрические методы. Для сравнения распределений более чем двух независимых групп наблюдений применяли ранговый критерий Краскела — Уоллеса, тест Манна — Уитни. Проверка гипотез о различиях количественных переменных во времени внутри исследуемых выборок (кроме контрольной) проводилась с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона. При проведении всех видов статистического анализа нулевая гипотеза при сравнении групп отклонялась при уровне значимости $< 0,05$, что отвечает стандартам, принятым для медико-биологических исследований.

Результаты и обсуждение

При анализе общеклинического исследования крови уровень тромбоцитов определялся в преде-

лах установленных нормальных величин ($170 - 350 \times 10^9/\text{л}$). Однако достоверно ниже значения рассматриваемого признака отмечались у пациентов с геморрагическими проявлениями в клинической картине рожи. Наименьшими они были при буллезно-геморрагическом процессе (II группа). При проведении межгруппового сравнения выявлены статистически значимые различия между группами I – III ($p = 0,035$), II – III ($p = 0,015$), I – IV ($p = 0,03$) и II – IV ($p = 0,012$). Показатели степени снижения количества кровяных пластинок в сравнении I и II групп не нашли статистического подтверждения, как и в группах III – IV ($p > 0,05$).

Таким образом, для геморрагических форм заболевания (I, II) характерным явилось значимое снижение количества тромбоцитов относительно контроля, но в пределах нормальных популяционных значений. Выявленные закономерности подтверждают имеющиеся сведения об уровне тромбоцитов у больных рожей, описанные в литературе [1, 7, 8, 13].

Полученные данные в зависимости от группы отражены в таблице 2.

Таблица 2

**Уровень тромбоцитов в группах наблюдения
($M \pm m$, 95 % доверительный интервал – ДИ)**

Группа	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	
	$M \pm m$	ДИ
I (n = 54)	$216,6 \pm 11,8$	192,6 – 240,5
II (n = 38)	$211,6 \pm 9,98$	191,6 – 231,6
III (n = 30)	$256,8 \pm 19,9^*, **$	216,1 – 297,5
IV (n = 22)	$258,7 \pm 18,8^{***, ****}$	218,4 – 302,1

Значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей между группами: * – I – III, ** – II – III, *** – I – IV, **** – II – IV.

Немаловажное значение исследователями в области гемостаза придается функциональным особенностям тромбоцитов, а именно агрегационной способности под воздействием разных агонистов. В качестве последних использовали раствор АДФ в концентрации 0,5 мкМ, коллаген (конечная концентрация 2 мг/мл), адреналин (2,5 мкМ). Протокол исследования агрегации в богатой тромбоцитами плазме включал измерение максимальной скорости агрегации в процентах. На рисунке 1 представлены данные о спонтанной активности тромбоцитов в изучаемых группах. На обозначенной диаграмме можно отметить склонность к гиперагрегации при всех формах рожи по сравнению с контролем (IV группа, здоровые) – $p = 0,045$. Статистической же значимости при межгрупповом сравнении показателей среди пациентов с эритематозно-геморрагическими проявлениями (I), бул-

лезно-геморрагическим процессом (II) и эритематозным очагом (III) получено не было ($p > 0,05$).

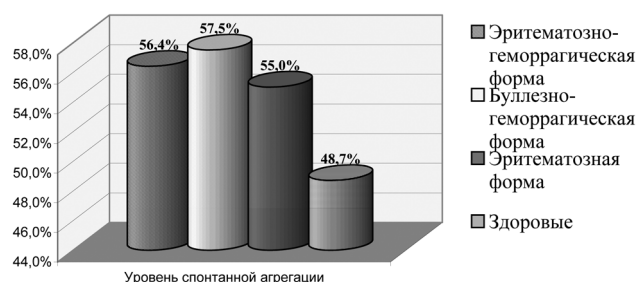


Рис. 1. Спонтанная агрегация тромбоцитов в группах наблюдения

Выявленная адреналин-индуцированная гиперагрегация тромбоцитов у больных рожей свидетельствует о резком повышении чувствительности рецепторного аппарата тромбоцитов к адреналину (рис. 2).

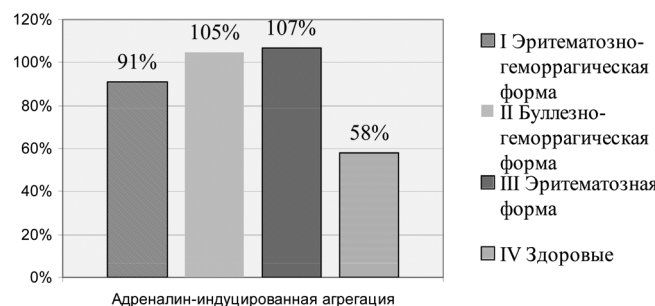


Рис. 2. Степень адреналин-индуцированной агрегации

На рисунке 2 видно достоверное повышение степени агрегации в группах I – III по сравнению с контролем (IV) – $p = 0,031$. Судить о выраженности данных изменений среди совокупностей пациентов не представляется возможным ввиду отсутствия статистической значимости на этапе сравнения I – II, I – III, II – III ($p > 0,05$).

Аденозиндифосфат (АДФ) и коллаген также являются естественными агонистами агрегации тромбоцитов. Повышение степени консолидации кровяных пластинок при действии этих факторов у пациентов в сравнении с контрольной группой говорит о гиперагрегации, однако были выявлены признаки нарушения секреторных реакций (высвобождение агрегирующих агентов) по характерному снижению или отсутствию второй волны агрегации. Вероятно, данное нарушение секреторной активности является приобретенным, поскольку является известным факт о развитии данной недостаточности вследствие инфекционных воздействий [4, 9]. Полученные сведения отражены на рисунке 3.

Была выявлена тенденция к меньшей выраженности агрегации у пациентов с геморрагическими

формами по сравнению с эритематозной при общей повышенной консолидационной активности (при сопоставлении с показателями референтной группы). На рисунке 3 заметна большая реакция тромбоцитов на агонист коллаген. Возможно, это в большей степени указывает на генез гиперагрегации, связанный именно с первичным повреждением сосудистой стенки. Предположение об этом было высказано еще в конце 1980-х гг. [1, 14].

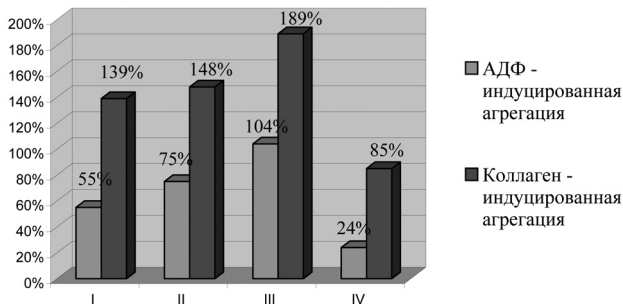


Рис. 3. Индуцированная агрегация под воздействием АДФ и коллагена

Участие адгезивных агентов эндотелия в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе является мало изученным при инфекционной патологии, в частности, при роже. В настоящем исследовании проведена оценка активности фактора фон Виллебранда (vWF) при геморрагических формах рассматриваемого заболевания.

Фактор Виллебранда является веществом, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов на раннем этапе, еще до образования тромбина. Значительное повышение уровня vWF рассматривается как показатель дисфункции эндотелия [4, 16, 17].

По результатам проведенного анализа было достоверно установлено наличие дисфункции эндотелия у всех пациентов с различными проявлениями изучаемых форм рожи по значительному повышению активности фактора Виллебранда. Статистическая значимость была определена при проведении сравнения в разных вариациях между группами, кроме I (эритематозно-геморрагическая) и III (эритематозная) (табл. 3).

Полагаясь на обозначенные данные таблицы 3, можно заключить, что активность vWF, а значит, и повреждение сосудистой стенки, были наиболее выражены при буллезно-геморрагической форме рожи (II группа): в 2,3 раза больше по сравнению с контрольной (IV) и на 6% значительнее, чем при эритематозной форме (III).

В периоде ранней реконвалесценции сохранялась повышенной Виллебранд-индуцированная агрегация с тенденцией к восстановлению показателей, но не возвращающихся к нормальным значениям.

Таблица 3

**Активность фактора Виллебранда у больных рожей, %
($M \pm m$, 95% доверительный интервал – ДИ)**

Группа	Период	Виллебранд-индуцированная агрегация (N 50 – 150 %)		Значимость
		$M \pm m$	95 % ДИ	
I n = 54	1	207,9 $\pm$ 6,5	196,2 – 217,0	p (1) I – II = 0,037 p (1) I – III > 0,05
	2	197,3 $\pm$ 6,7	188,2 – 204,4	
II n = 38	1	221,0 $\pm$ 6,16	208,4 – 233,6	p (1) II – III = 0,045 p (1) I – IV = 0
	2	209,8 $\pm$ 4,88	199,6 – 220,0	
III n = 30	1	206,7 $\pm$ 5,18	194,0 – 221,8	p (1) II – IV = 0 p (1) III – IV = 0
	2	195,4 $\pm$ 9,8	174,8 – 216,0	
IV n = 22	1	97,5 $\pm$ 6,9	83,1 – 111,9	
	2	–	–	

1 – исследование в острый период болезни, 2 – исследование в период ранней реконвалесценции

При анализе данных литературы встретились неоднозначные суждения о роли клеточного звена гемостаза в патогенезе рожи. Отдельные исследователи [1] делают вывод о том, что в целом для больных рожей характерна активация тромбоцитарного звена гемостаза на фоне уменьшения числа кровяных пластинок. При этом делается акцент на отсутствии достоверных различий в показателях активации клеточного этапа коагуляционного каскада у больных с геморрагическими формами и пациентами с эритематозной рожей. Это позволило автору прийти к заключению об отсутствии существенного значения данных изменений в развитии местного геморрагического синдрома.

В более поздних источниках также имеются сведения об изучении тромбоцитарного гемостаза у больных рожей [13]. При этом отмечались разнонаправленные сдвиги (от гипер- к гипоагрегации) на рассматриваемом клеточном уровне у пациентов в зависимости от степени тяжести рожи без учета проявлений геморрагического синдрома в клинической картине. В работе [15] установлено нарушение агрегационной активности тромбоцитов и снижение порога их реакции на АДФ, наиболее выраженное при развитии геморрагических форм, особенно буллезно-геморрагической, а также снижение секреторной способности кровяных пластинок.

В труде [5] было также установлено статистически достоверное снижение степени АДФ-агрегации тромбоцитов у больных геморрагической рожей в острый период болезни. Вывод автора сводился к предположению о том, что снижение резистентности стенок капилляров с увеличением проницаемости для эритроцитов в воспалительный очаг обусловлено сниженной функциональной активностью.

Снижение АДФ-агрегационной активности у пациентов с геморрагической рожой в сравнении со здоровыми лицами было выявлено и другим исследователем [10].

Вышеописанное не позволяет однозначно определить роль тромбоцитарного звена в патогенезе рожи, особенно геморрагических форм болезни. Многие современные руководства по изучению гемостаза указывают на использование нескольких агонистов агрегации тромбоцитов для более объективной оценки [2, 4]. В большей же части описанных работ встретился лишь изолированный анализ действия АДФ на консолидацию кровяных пластинок. В результате проведенного нашего исследования с использованием разных агонистов агрегации были получены результаты, указывающие на активацию тромбоцитарного звена гемостаза, что согласуется с рядом исследований [1, 14].

Заключение

Таким образом, на основании анализа полученных данных можно заключить следующее: для клинических форм рожи характерным являлось развитие гиперагрегации тромбоцитов в острый период заболевания в ответ на воздействие повреждения сосудистой стенки на фоне общего достоверного снижения уровня тромбоцитов. Это находит подтверждение в повышенной спонтанной агрегационной активности у пациентов в сравнении с референтной группой (здоровые лица) и в выраженной гиперагрегации на действие АДФ и коллагена, высвобождающихся из поврежденного эндотелия. Также было установлено наличие секреторной недостаточности тромбоцитов у пациентов с геморрагическими формами в сравнении с эритематозной формой болезни. Кроме того, выявлены проявления эндотелиальной дисфункции по достоверному повышению активности фактора Виллебранда у больных геморрагическими формами болезни, преимущественно с буллезно-геморрагическим характером воспаления.

Литература

1. Бабакулиева, Т.Х. Состояние гемостаза и внутрисосудистое микросвертывание крови у больных геморрагическими формами рожи : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Т.Х. Бабакулиева. — М., 1987. — 22 с.
2. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М., 2001. — 285 с.
3. Брико, Н.И. Тенденции развития эпидемического процесса и профилактика болезней, вызываемых стрептококками серогруппы А / Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — № 2. — С. 42—45.
4. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний : учебное пособие / под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. — СПб., 1999. — 117 с.
5. Еровиченков, А.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостаза и их коррекция у больных геморрагической рожой : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Еровиченков. — М., 2003. — 48 с.
6. Еровиченков, А.А. Особенности современной клиники рожи как варианта течения стрептококковой инфекции / А. Еровиченков, Н. Брико, А. Горобченко // Врач. — 2004. — № 2. — С. 32—35.
7. Жаров, М.А. Рожа: клинико-эпидемиологическая характеристика, совершенствование методов лечения и прогнозирования течения болезни: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / М.А. Жаров. — М., 2007. — 38 с.
8. Загидуллина, А.И. Патогенетическое значение процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и системы гемостаза, коррекция их нарушений методом озонотерапии при роже : автореф. дис. ...канд. мед. наук / А.И. Загидуллина. — СПб., 2005. — 19 с.
9. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М. Зубаиров. — Казань, 2000. — 367 с.
10. Митрофанова, М.Ю. Нарушения гемостаза и функции эндотелия сосудов у больных рожой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Митрофанова. — М., 2010. — 19 с.
11. Покровский, В.И. Стрептококки и стрептококкозы. / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Л.А. Ряпис. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. — 544 с.
12. Ратникова, Л.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика рожи на современном этапе / Л.И. Ратникова, А.Н. Жамбурчинова, Н.Н. Лаврентьева // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4, № 4. — С. 74—77.
13. Фазылов, В.Х. Нарушения гемостаза и иммунитета при формировании рецидивов рожи, их терапевтическая коррекция : автореф. дис. ...д-ра. мед. наук / В.Х. Фазылов. — СПб., 1996. — 35 с.
14. Черкасов, В.Л. Нарушения гемостаза и фибринолиза при геморрагической роже / В.Л. Черкасов [и др.] // Советская медицина. — 1989. — № 10. — С. 105—108.
15. Шабалина, О.Ю. Оценка функциональной активности тромбоцитарного звена гемостаза у больных рожой : автореф. дис. ...канд. мед. наук / О.Ю. Шабалина. — М., 2002. — 22 с.
16. Blann, A. Soluble markers of endothelial cell function / A. Blann, M. Seigneur // Clin. Hemorheol. and Microcirc. — 1997. — № 17. — P. 3—7.
17. Favaloro, E.J. Von Willebrand Factor assay proficiency testing continued / E.J. Favaloro // Am. J. Clin. Pathol. — 2011. — № 136(4). — P. 657—659.

Авторский коллектив:

Ратникова Людмила Ивановна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Челябинской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: 8(351)772-83-88; e-mail: inf23@yandex.ru;

Дубовикова Татьяна Анатольевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Челябинской государственной медицинской академии, аспирант; тел.: 8(351)772-83-88; + 7-902-892-90-77, e-mail: tatyana.dubovikova@mail.ru.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЁЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГРИППА

В.И. Кожокару¹, Ю.В. Лобзин², Д.И. Кожокару¹

¹Государственный медицинский университет Р. Молдовы «Николае Тестемицану», Кишинев;

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

Intensive therapy of severe complications of influenza

V.I. Kozhokaru¹, Yu.V. Lobzin², D.I. Kozhokaru¹

¹State Medical University of R. Moldova «Nikolaou Testemianu», Kishinev,

²Scientific Research Institute for children's infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. Целью работы было определение факторов риска и клинических характеристик тяжёлых осложнений гриппа для разработки критериев полимодальной интенсивной терапии и реанимации. Представлены результаты клинического наблюдения 114 больных тяжёлой формой гриппа с легочными и внелегочными осложнениями. У всех поступивших были диагностированы вирусная пневмония и острое поражение легких / острый респираторный дистресс-синдром (ОПЛ/ОРДС). Среди легочных осложнений отмечали бактериальные (85,96 %) и микотические (2,63 %) пневмонии, тромбоз легочных артерий (19,29 %), острую дыхательную недостаточность, обусловленную полинейромиопатией критического состояния больного (18,42 %), экссудативный плеврит (9,65 %), спонтанный пневмоторакс (4,39 %), спонтанный пневмомедиастинум (2,69 %). Среди внелегочных осложнений регистрировали отёк головного мозга у 100 % больных, в том числе с развитием мозговой комы (26,32 %), сепсис (85,96 %), в том числе с развитием септического шока (68,42 %), ДВС-синдром (49,12 %), полиорганную недостаточность (56,14 %), острый тяжёлый миокардит (22,81 %), острую почечную недостаточность (18,42 %), острую печёночную недостаточность (10,52 %) и экстраперикардальную воздушную сердечную тампонаду (0,88 %). Раннее развитие комплекса патофизиологических процессов (выраженные нарушения газового обмена и кислотно-щелочного состояния, гипоксия, вторичный иммунодефицит, митохондриальные и микроциркуляторные нарушения, несостоятельность гемостаза и др.) приводит к недооценке тяжести состояния больного и к несостоятельности алгоритма полимодальной интенсивной терапии. Развитие тяжёлых осложнений (сепсис, септический шок, ОРДС), существенно ухудшающих прогноз заболевания, требует развёртывания на период эпидемии специализированных медицинских структур по оказанию своевременной качественной интенсивной терапии и реанимационного пособия.

Ключевые слова: легочные и внелегочные осложнения гриппа, интенсивная терапия.

Abstract. Definition of risk factors and clinical characteristics of heavy complications of influenza for working out of criteria of polymodal intensive therapy and resuscitation was the work purpose. Results of clinical supervision by 114 sick heavy form of influenza with pulmonary and extra pulmonary complications are presented. All patients suffered from virus pneumonia and sharp defeat of lungs /sharp respirator distress-syndrome (OPL/ORDS). Pulmonary complications included bacterial (85,96 %) and micotic (2,63 %) pneumonia, thrombosis of legoch arteries (19,29 %), the sharp respiratory insufficiency, caused by the polyneuropathy of a critical condition of the patient (18,42 %), the exsudative pleuritis (9,65 %), spontaneous pneumothorax (4,39 %), spontaneous pneumomediastinum (2,69 %). Extra pulmonary complications concerned the swell of brain at 100 % of patients, including, with development of a brain coma (26,32 %), sepsis (85,96 %), including, with development of septic shock (68,42 %), syndrome of disseminated intravenous coagulation (49,12 %), multyorgan insufficiency (56,14 %), sharp heavy myocarditis (22,81 %), sharp nephritic insufficiency (18,42 %), sharp hepatic insufficiency (10,52 %). Early development of pathophysiological processes (the expressed infringements of a gas exchange and an acid-base condition, a secondary immunodeficiency, heamodynamical insufficiency, etc.) leads to underestimation of severity of the patient's condition and to failer of algorithm of polymodal intensive therapy. Development of severe complications (sepsis, septic shock, sharp respirator distress-syndrome) demands expansion for epidemic of specialized medical structures on rendering timely intensive therapy and resuscitation.

Key words: pulmonary and extra pulmonary complications of influenza, intensive therapy.

Введение

Несмотря на все предпринимаемые эпидемиологические меры и использование современных методов лечения, осложнения гриппа продолжают

создавать драматические, а порой и трагические ситуации в мире. Последняя пандемия гриппа А(Н1N1) создала множество социальных, медицинских и финансовых проблем. Общая летальность

от гриппа А(Н1N1) в мире составила 18 600 чел., что было существенно ниже по сравнению с предыдущими пандемиями, однако у лиц с нарушениями соматического и конституционального статуса этот показатель был очень высок [1]. Летальность среди беременных женщин, заболевших А(Н1N1), была в 3–4 раза выше общей летальности от пандемического варианта гриппа. Среди умерших от гриппа в США 6% составили беременные женщины [1]. Увеличение частоты тяжёлых осложнённых форм гриппа является следствием множества причин, из которых наиболее существенными являются: увеличение числа иммунокомпрометированных лиц, в том числе за счет широкого использования лекарственных средств с иммунодепрессивным действием, а также пациентов с тяжёлыми хроническими заболеваниями. Сложность проблемы обусловлена неоднозначностью трактовки патогенеза тяжелого гриппа и его осложнений, что обуславливает трудности в их диагностике и организации интенсивной терапии.

Цель исследования – определение факторов риска и клинических характеристик тяжёлых осложнений гриппа для разработки критериев полимодальной интенсивной терапии и реанимации.

Материалы и методы

В клинику интенсивной терапии и реаниматологии были госпитализированы 114 больных тяжёлым гриппом, средний возраст которых составил $32,2 \pm 6,4$ года. Из всех больных у 84 (73,68%) пациентов диагноз грипп А(Н1N1) был подтверждён лабораторно, у 30 пациентов (26,32%) – клинически и эпидемиологически.

Для госпитализации больных гриппом А(Н1N1) в клинику интенсивной терапии и реаниматологии были определены следующие клинические критерии: тахипноэ > 24 или брадипноэ < 8 дых./мин., одышка в покое или при минимальной физической нагрузке, цианоз, форсированное дыхание, вынужденное положение, тахикардия > 100 или брадикардия < 60 уд./мин., а также такие параклинические критерии, как $pH < 7,3$ или $> 7,5$, $PaO_2 < 60$ mmHg, $PaCO_2 > 60$ или < 20 mmHg, индекс оксигенации (ИО) (PaO_2/FiO_2) < 300, сатурация кислорода (SaO_2) < 90%, наличие легочных инфильтратов в 2 и более квадрантах, по шкале Morey > 2,5 баллов, признаки резистентности к оксигенотерапии.

В клинике интенсивной терапии и реаниматологии у больных тяжёлым осложнённым гриппом проводили мониторинг биосубстратов на наличие вируса гриппа; общеклинических исследований (клинического анализа крови и общего анализа мочи); биохимических анализов крови; кислотно-щелочного состояния (КЩС) и водно-

электролитного баланса; электрокардиограммы (ЭКГ), эхо-кардиограммы с доплерографией; артериального давления – систолического, диастолического, среднего (АДс, АДд, АДср), сердечного выброса, пульсоксиметрии, центрального венозного давления (ЦВД); радиографии органов грудной клетки; скинтиграфии лёгких; почасового диуреза; коагулограммы; ионограммы; компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ангиографии лёгких в режиме КТ (при необходимости); гемокультуры, урокультуры и бактериологического исследования других сред.

Результаты и обсуждение

У всех больных тяжёлым гриппом присутствовали различные факторы риска развития осложнений: ожирение – у 22 чел. (19,29%), курение – у 20 (17,5%), злоупотребление спиртными напитками – у 22 (19,29%), острый лейкоз – у 2 (1,75%), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – у 5 (4,39%), сахарный диабет – у 7 (6,14%) пациентов. У некоторых больных выявляли два и более факторов риска. Особенно тяжело протекал грипп у беременных женщин. Физиологические особенности дыхательной функции у беременных (повышение минутного объёма дыхания на 50%, увеличение альвеолярной вентиляции на 70%, большие потребности в кислороде, увеличение массы тела, повышенный базальный метаболизм, высокое стояние диафрагмы, гиперактивность бронхиальных мышц, избыточная васкуляризация и отёк слизистой верхних дыхательных путей, легочная вазоконстрикция) обуславливают повышение давления в малом круге кровообращения и могут способствовать развитию отёка лёгких на фоне присоединения респираторной инфекции. Острое поражение лёгких в период беременности является огромным риском, как для жизни матери, так и для жизни ребенка. Присутствие острой лёгочной недостаточности значительно повышает материнскую смертность в период беременности. В нашу клинику было госпитализировано 26 беременных и родильниц с синдромом острого поражения лёгких / острым респираторным дистресс-синдромом (СОПД/ОРДС) на фоне лабораторно подтвержденного гриппа А(Н1N1). Беременные и родильницы составили 22,81% из числа всех (114) пациентов, поступивших с тяжёлыми осложнениями гриппа. Большинство из них (84,62%) были в последнем триместре беременности. У 96,15% беременных регистрировали анемию и у 5 (19,23%) – HELLP-синдром.

Анемия усугубляет острую дыхательную недостаточность (ОДН) у заболевших гриппом. Снижение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина ведёт к уменьшению кислородотранспортной ёмкости крови и способствует усилению

дизоксии. Из этого следует, что полимодальная интенсивная терапия тяжёлого гриппа не будет иметь желаемого результата без лечения анемии с применением трансфузии отмытых эритроцитов.

У лиц с тяжёлыми осложнениями гриппа отмечали ряд существенных недостатков медицинского обеспечения до поступления в отделение интенсивной терапии. 73,08% больных несвоевременно (через 3 дня от начала заболевания) обратились к врачу и 69,23% пациентов были поздно (через 5 дней от начала заболевания) госпитализированы. На госпитальном этапе у всех больных до перевода в отделение интенсивной терапии не проводили специфического лечения, оксигенотерапии, лабораторного мониторинга и исследования газов крови. Три беременные женщины (11,54%), заболевшие во время беременности, не состояли на учете в женской консультации.

Осложнения, зарегистрированные у больных тяжёлым гриппом, носили как легочный, так и внелегочный характер. У всех поступивших были диагностированы вирусная пневмония и СОПЛА/ОРДС. Среди легочных осложнений отмечали бактериальные (85,96%) и микотические (2,63%) пневмонии; тромбоз легочных артерий (19,29%); ОДН, обусловленную полинейромиопатией критического состояния больного (18,42%); экссудативный плеврит (9,65%); спонтанный пневмоторакс (4,39%); спонтанный пневмомедиастинум (2,69%). Эти данные отражают полиморфизм поражений легких как по этиологии инфекционных осложнений, так и по выраженности патологических синдромов, способных привести к полной несостоятельности функции легких. При СОПЛА/ОРДС вирусной А(Н1N1) этиологии поражение лёгочной ткани происходит одномоментно как через легочный механизм (поражается эпителий), так и через внелегочный (поражается эндотелий). Дифференциальная диагностика первичного (легочного) ОРДС и вторичного (внелегочного) ОРДС абсолютно необходима, так как некоторые направления адекватной патогенетической интенсивной терапии при этих тяжелых состояниях прямо противоположны. ОРДС у этих больных имел два механизма развития — первичный и вторичный. К первичному механизму относится прямая вирусная, бактериальная и микотическая агрессия. Ко вторичному — тромбоз легочных артерий, агрессия медиаторов воспаления, тяжелые нарушения газового обмена и кислотно-щелочного равновесия и др. Недооценка некоторых механизмов формирования ОРДС приводила к развитию тяжелых осложнений, вызванных применением высоких давлений в дыхательном контуре при искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), в том числе к баро-, волюмо-, биотравме (пневмоторакс, пневмомедиастинум, вентиляторная пневмония). Это обязыва-

ет проводить рекрутмент альвеол при применении повышенного давления в дыхательном контуре с большой осторожностью и малой продолжительностью, чтобы не допустить развития вышеупомянутой баротравмы.

Определение коагулограммы из лёгочного капилляра (катетер Шван-Ганц) доказало присутствие большого количества свободного фибрина в системе микроциркуляции лёгких. Впоследствии на сцинтиграфии лёгких обнаружено наличие выраженного снижения микроциркуляции лёгких, что доказывает присутствие тромбоза мелких ветвей лёгочной артерии с развитием локального ДВС-синдрома. Все эти процессы имеют клиническое подтверждение: распространённые легочные инфильтраты, тяжёлые нарушения газового обмена, клиническая картина острой дыхательной недостаточности. Также следует отметить, что у погибших от пандемического варианта гриппа были обнаружены большие скопления фибрина в сосудах лёгких. Многие авторы указывают на использование низкомолекулярных гепаринов для профилактики развития тромботических осложнений в комплексном лечении ОРДС, однако низкомолекулярные гепарины обладают большим анти Ха и низким анти Па эффектом [2, 3]. Как известно, фибрин образуется из фибриногена под воздействием тромбина (Па), следовательно, снижение активности тромбина (Па) в циркулирующем кровяном русле приведёт к уменьшению количества фибрина в крови. Таким образом, применение нефракционного гепарина с высоким анти Па эффектом приводит к блокированию процесса образования свободного фибрина, улучшению микроциркуляции лёгких и предупреждает развитие легочных инфильтратов.

К особой категории больных следует отнести лиц с острой дыхательной недостаточностью гиперкапнического типа, вызванной полинейромиопатией критического состояния больного. Как правило, этот синдром развивался в поздние сроки нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии, после длительной ИВЛ. Мы предполагаем, что причинами его формирования являлись: длительное применение недеполяризующих миорелаксантов с развитием резидуального мышечного блока, салуретиков, оксibuтирата натрия (центрального миорелаксанта, вызывающего гипокалиемию с последующей миотонией), длительное нарушение КЩС, а также алкогольная и диабетическая полинейропатии.

Известно, что в каскаде сложных патофизиологических изменений при тяжёлых состояниях важное место занимает нарушение транспорта кислорода, в том числе и нарушение тканевого дыхания. В ряде случаев понятие «дизоксия» используют как синоним шока. Это обязывает нас оце-

нивать нарушения транспорта кислорода по всей цепи, вплоть до клетки. Наши клинические наблюдения, а также анализ динамики газового обмена (ГО) и КЩС, показали, что нарушения ГО и КЩС у больных тяжелым гриппом являются сложными процессами и развиваются по следующей схеме:

1. Выраженный тахипноэ, присутствующее у всех больных, поступивших в клинику, приводит к умеренной гипоксии ($\text{PaCO}_2 > 35$ мм рт. ст.). Анализ газов крови в это же время показывает нормальные величины содержания кислорода (нормоксию). Смещения кривой диссоциации O_2 влево при гипоксии приводит к развитию следующего этапа нарушения КЩС. Как правило, больные тяжелым гриппом на этом этапе находились в соматических отделениях или вне лечебного учреждения, т.е. были лишены мониторинга за состоянием ГО и КЩС, а некоторые и оксигенотерапии.

2. Выраженная гипоксия ($\text{PaCO}_2 < 20$ мм рт. ст.) с незначительной гипоксемией ($\text{PaO}_2 > 70$ и < 90 мм рт.ст.) усугубляла гипоксию, поскольку выраженная гипоксия уменьшает обеспечение тканей кислородом за счёт девиации кривой диссоциации O_2 и сильного вазоспазма, обусловленного гипоксией. По параметрам ГО эти больные нуждались в специализированной респираторной терапии, однако, находясь в соматических отделениях и даже в отделениях интенсивной терапии, из всего этого комплекса получали только оксигенотерапию.

3. Последним этапом является выраженная гиперкапния ($\text{PaCO}_2 > 60$ мм рт.ст.) и выраженная гипоксия ($\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст.). На этом этапе все больные находились в отделении интенсивной терапии, у всех были косвенные и прямые признаки шока с развитием полиорганной недостаточности (ПОН), что доказывало явное присутствие дизоксии. Это требовало проведения комплексной респираторной терапии с применением различных режимов вентиляции, в зависимости от нарушения ГО и КЩС.

При появлении цианоза, тахипноэ, $\text{PaO}_2 \geq 70$ мм рт. ст., $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ при $\text{FiO}_2 < 0,4$ и $\text{ИО} < 300$, назначалась следующая респираторная терапия: режим СРАР с положительным давлением в дыхательных путях 4–7 см вод. ст. или режим ВІРАР (3 см вод. ст. и 6 см вод. ст.). Если в режиме СРАР ≥ 7 см вод. ст. или ВІРАР (≥ 4 см вод. ст. и 8 см вод. ст.) сохранялся или возникал первичный цианоз, умеренные нарушения газового метаболизма ($\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст., $\text{SaO}_2 = 88–92\%$ при $\text{FiO}_2 = 0,4$), $\text{ИО} < 200$ при $\text{FiO}_2 = 0,21$), на фоне стабильной гемодинамики, пациента переводили на ИВЛ для поддержания PaCO_2 на уровне 32–35 мм рт. ст. и $\text{PaO}_2 \geq 80–90$ мм рт. ст.

Необходимо придерживаться классических критериев вентиляционной поддержки: 1) давление \ пик < 35 мм вод. ст.;

2) дыхательный объём в пределах 6–8 мл/кг массы тела;

3) частота дыхания и дыхательный объём на минимальных пределах для поддержания ПДКВ на уровне 30–40 мм вод. ст.;

4) скорость инспираторного потока Рпик — в пределах 30–80 л/мин.;

5) минимальная FiO_2 до 0,5–0,6;

6) использование оптимального уровня РЕЕР;

7) длительность инспираторной паузы < 3 из всего дыхательного цикла;

8) соотношение вдох/выдох не должно превышать 1:1;

9) седация пациента с целью предупреждения борьбы с вентилятором и увеличения использования O_2 ;

10) при необходимости использовать мышечные релаксанты [4].

Отлучая пациента от дыхательного аппарата, необходимо строго соблюдать следующие условия: патологический процесс, из-за которого была начата механическая вентиляция лёгких, должен быть в стадии разрешения или улучшения; пациент должен быть в сознании, без остаточных явлений седации и миорелаксации и с наличием защитных рефлексов дыхательных путей; стабильная гемодинамика; нормализация радиографических показателей. Респираторное пособие с переходом в режим СРАР прекращается при $\text{PaO}_2 > 70$ мм рт. ст. и $\text{SaO}_2 > 95\%$, $\text{FiO}_2 < 0,4$. При давлении в контуре < 3 см вод. ст. и стабильности общего состояния больного можно отлучить от аппарата и экстубировать [5, 6].

Среди внелёгочных осложнений были зарегистрированы: отёк головного мозга у всех больных (100%), с развитием мозговой комы у 30 (26,32%); сепсис — у 98 (85,96%) пациентов, с развитием септического шока у 78 (68,42%); ДВС-синдром — у 56 (49,12%), полиорганная недостаточность — у 64 (56,14%), острый тяжёлый миокардит — у 26 (22,81%), почечная недостаточность — у 21 (18,42%), печёночная недостаточность — у 12 (10,52%) и экстраперикардальная воздушная сердечная тампонада — у 1 (0,88%) больного.

Инфекционно-токсический шок имел ряд особенностей: гиперергическая фаза шока протекала сравнительно долго, т.е. клинические признаки шока (мраморность, влажность кожных покровов, повышение уровня молочной кислоты и др.) присутствовали до 72 часов, на фоне нормального артериального давления. При артериальной гипотонии с появлением дисфункций множества органов и систем состояние пациента становилось крайне тяжёлым. Как известно, шок инфекционной природы при бактериальной или вирусной инфекции может развиваться и без сепсиса по причине поступления в организм большого количества бакте-

риальных экзотоксинов или продуктов аутолиза поврежденных тканей в результате агрессии вирусной инфекции. У больных тяжелым гриппом циркуляторный шок развивался молниеносно с типичной триадой клинических проявлений: резкий подъем температуры до 39–41°C, острая левожелудочковая недостаточность, страх смерти. Этот феномен является следствием смешанного генеза шока, в связи с присутствием кардиогенного механизма (раннее развитие острой левожелудочковой недостаточности, сопровождающейся сердечной астмой, отеком легких, расширением границ сердца, низким сердечным выбросом) и наличием вазоплегии (токсический шок).

У всех больных с тяжелым течением гриппа имелись клинические (наличие эндотоксикоза, суперинфекции), микробиологические (смешанный микробный пейзаж с преобладанием условно-патогенной флоры) и лабораторные (панцитопения, лейкопения, лимфопения, увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации) признаки общей иммуносупрессии, в которых микробная инвазия и её агрессия становятся неконтролируемыми.

Согласно практическому руководству «Сепсис в начале XXI века» под редакцией В.С. Савельева и Б.Р. Гельфанда, сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [7]. Авторы подчёркивают возможность развития сепсиса вирусного генеза. С учетом данного определения, диагноз «сепсис» был установлен у 98 (85,96%) больных на основании присутствия у них лихорадки, тахикардии, тахипноэ и выраженного лейкоцитоза или выраженного сдвига влево лейкоцитарной формулы на фоне нормального числа лейкоцитов. Раннее присоединение бактериальной и/или грибковой инфекции не исключало возможности развития полиэтиологического сепсиса, поэтому, постановка диагноза «сепсис» сопровождалась изменением тактики антимикробной терапии. Как правило, причиной сепсиса являлся легочный патологический очаг.

Нарастание тяжести состояния больного сопровождалось появлением выраженных клинических и лабораторных признаков дисфункции гемостаза: тромбоцитопении, проявляющейся клинически положительным тестом жгута и множественными экхимозами слизистых и кожных покровов; декомпенсации плазменного механизма коагуляции и антитромбиновых механизмов. Эти клинические и лабораторные данные подтверждали наличие ДВС-синдрома у 56 (49,12%) больных. У больных тяжелым гриппом нарушения гемостаза, характерные для тяжелого воспалительного процесса, наслаивались на изменения,

обусловленные ОРДС. Как известно, для вирусной агрессии основной мишенью является сосудистая система, особенно эндотелий. Вместе патологические факторы приводят к диссеминированной микроангиопатии с развитием микроциркуляторного дистресса. Коагулограммы и патоморфологические исследования умерших пациентов доказали присутствие большого количества как свободного, так и связанного фибрина в системе микроциркуляции многих органов и систем. Тромбин может способствовать секвестрации полиморфноядерных клеток посредством увеличения адгезивности эндотелия. В целом, физиологическое антитромботическое состояние эндотелиальной поверхности меняется на прокоагулянтное состояние. Эндотоксины оказывают прямое влияние на метаболизм арахидоновой кислоты эндотелиальных клеток, что увеличивает уровень THA_2 и PGL_2 и вовлекает их в процессы вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов, а также вызывает расстройство коагуляционного гомеостаза с утяжелением острых легочных повреждений. Кроме тромбина и фибрина, в развитии клеточных легочных повреждений важную роль играют продукты деградации фибрина и растворимые мономеры фибрина поврежденных клеток легких. Увеличивая проницаемость сосудов легочной ткани, они способствуют развитию вазоконстрикции, ишемии и повреждению клеток легких. С другой стороны, у больных с ОРДС отмечают дефицит витамина К вследствие снижения питания, патологии печени и др. Дефицит витамина К способствует снижению факторов свертывания (II, VII, X), что выражается в увеличении протромбинового времени. Таким образом, раннюю диагностику расстройств гомеостаза рекомендовано проводить одновременно с определением утяжеляющих факторов, присутствующих у больных с ОРДС.

Комплекс патологических факторов, сопровождающий гриппозную агрессию, имел прямое отношение к возникновению неврологических осложнений. У всех поступивших в отделение интенсивной терапии наблюдались классические признаки отека головного мозга: мучительные головные боли, тошнота, рвота, папиллярный стаз. Выраженная интоксикация, метаболические нарушения и особенно нарушения газового обмена вводили больных в состояние комы. Следует уделить особое внимание нарушениям ГО, поскольку все больные изначально прошли через выраженную гипоканию, которая вызывает мощный церебральный вазоспазм, усиливая отек головного мозга.

Острую почечную недостаточность у пациентов, заболевших тяжелым гриппом, диагностировали, как правило, при развитии у них инфекционно-токсического шока. По нашему

мнению, пусковым механизмом в развитии почечной недостаточности являлась микроангиопатия с содержанием большого количества фибрина на фоне гипоксии — абсолютной или относительной (выраженная гипокапния и нормоксия). Как известно, при гипокапнии кривая диссоциации кислорода уходит влево и передача кислорода тканям нарушается, в результате чего наступает тканевая гипоксия.

Микроциркуляторный дистресс со значительным нарушением тканевой перфузии на фоне выраженного иммунного дефицита способствовал развитию полиорганной недостаточности (ПОН). Тяжелый грипп, осложненный развитием ПОН, имел непредсказуемое клиническое течение с неблагоприятным прогнозом. У всех этих больных присутствовали основные маркеры низкой выживаемости пациентов с ПОН: снижение индекса оксигенации, гиперлактемия, гипербилирубинемия, гиперкреатининемия. Крайне сложно было дифференцировать септическую и несептическую ПОН, поскольку признаки синдрома общего воспалительного ответа присутствовали с момента поступления пациента в отделение интенсивной терапии (ИТ). Проводить эту дифференциацию не имеет особого смысла, поскольку антимикробную терапию целесообразно начинать сразу при поступлении больного в отделение ИТ.

Летальность среди больных тяжёлым гриппом, госпитализированных в клинику интенсивной терапии, составила 12,28% (14 человек). Непосредственными причинами летального исхода послужили: ОДН — у 12 больных, острая сердечная недостаточность — у 1 больного и геморрагический шок — у 1 больного. Тяжесть ОДН у умерших была обусловлена полинейромиопатией критического больного у 5 больных и ОРДС в III фазе с тотальной двухсторонней пневмонией — у 7 больных. Острая сердечная недостаточность у пациентки развилась в результате экстраперикардиальной воздушной сердечной тампонады. Вышеупомянутый геморрагический шок — на фоне тяжёлого маточного кровотечения у одной беременной (25 недель гестации) больной с ОРДС в III фазе после кесарева сечения.

Заключение

Возникновение новых инфекционных заболеваний, носящих пандемический характер, требует развёртывания на период эпидемии отдельных медицинских специализированных структур по оказанию своевременной качественной интенсивной терапии и реанимационного пособия. Соблюдение данного принципа создаёт благоприятные условия для быстрого приобретения опыта и определения алгоритма диагностики и лечения осложнений гриппа, что приводит к уменьшению

количества ошибок в диагностике и лечении тяжёлых синдромов и к улучшению конечных результатов. Осложнённый грипп протекает с развитием диссеминированной микроангиопатии и нарушения микроциркуляции, что обуславливает тяжёлую тканевую гипоперфузию (шок) с последующим развитием ПОН. Необходимо начинать тщательный мониторинг клинических (бледность и мраморность кожного покрова) и параклинических (тахикардия, гипотония, снижение диуреза) параметров шока с момента поступления пациента в лечебное учреждение. При наличии первичных признаков шока вести полимодальную интенсивную терапию с адекватным синхронным использованием как антигиповолемических, так и вазоактивных препаратов. Следует одновременно применять все меры для рекрутмента микроциркуляции (инфузионная терапия, спазмолитики, нитраты) в условиях поддержания квазинормальных параметров макрогемодинамики (инфузионная терапия, вазопрессоры).

У больных с тяжёлым гриппом отмечается ранняя полиэтиологическая суперинфекция (бактериальная и/или микотическая пневмония) с последующим развитием сепсиса и септического шока. Это аргументирует раннее применение антибактериальной терапии и противогрибковых препаратов последнего поколения с последующим применением всего комплекса полимодальной интенсивной терапии сепсиса и его осложнений.

Основные причины развития у больных СОПЛ/ОРДС вирусного происхождения являются: несвоевременное начало противовирусной терапии, позднее поступление в отделение интенсивной терапии, наличие сопутствующих заболеваний, осложнённый акушерский статус у беременных пациенток. При СОПЛ/ОРДС вирусной А(Н1N1) этиологии поражение лёгочной ткани имеет как легочный (поражается эпителий), так и внелегочный (поражается эндотелий) патогенез. Рекрутмент альвеол путем применения повышенных давлений в дыхательном контуре необходимо проводить с большой осторожностью и малой продолжительностью с целью недопущения возникновения баротравмы и спонтанного пневмоторакса и/или пневмомедиастинума. Агрессивная эволюция гриппа с ранним развитием целого комплекса патофизиологических процессов (выраженные нарушения газового и кислотно-щелочного состояния, дизоксия, вторичный иммунодефицит, митохондриальный и микроциркуляторный дистресс, несостоятельность гемостаза и др.) при отсутствии должного акцента на тяжёлых синдромах (шок, сепсис, ПОН) приводит к недооценке тяжести состояния больного, прогноза заболевания и к несостоятельности алгоритма полимодальной интенсивной терапии, особенно на фоне отягощённого

конституционального и соматического статусов. Выраженная иммунонутритивная недостаточность (гипопротеинемия, лимфопения) со значительным Т-лимфоцитарно-моноцитарным структурно-функциональным вторичным дефицитом на фоне повышенного базального метаболизма является показанием для применения качественного энтерального (ОХЕРА) или парентерального питания, используя ингредиенты с низким респираторным коэффициентом (LIPOFUNDIN LCT/MCT) с целью профилактики транслокации инфекции из кишечника. Выраженные нарушения в свертывающей системе по типу ДВС-синдрома с низким потенциалом про- и антикоагулянтных факторов обязывают применять свежезамороженную плазму и криопреципитат для покрытия дефицита фибриногена, АТ III и других факторов гемостаза. Больные с осложнённым гриппом имеют множество количественных и качественных изменений прокоагулянтных и антитромботических механизмов гемостаза, что обуславливает его нарушения с клиническими признаками тромбогеморрагического синдрома (желудочно-кишечные кровотечения, легочные тромбозы, петехии и экхимозы, у женщин — маточные кровотечения). Выраженные нарушения КЩС у больных гриппом вызваны несостоятельностью двух основных биологических механизмов коррекции КЩС — ле-

гочного и почечного. Активация этих механизмов возможна только при использовании эфферентных методов детоксикации и экстракорпоральных методов оксигенации.

Литература

1. Пелих, М.Ю. Распространение гриппа А (H1N1)/Калифорния/07/2009 в странах Северного и Южного полушарий. / М.Ю. Пелих, А.С. Карпова, И.Г. Маринич // Эпидемиология и вакцинопрофилактика — 2010. — С. 18–24.
2. Миронов, И.А. Основные направления интенсивной терапии тяжёлого и осложнённого гриппа / И.А.Миронов, Л.И. Ратникова // Журнал инфектологии // 2010. — Т.2, № 4. — С. 89–90.
3. Неверин, В.К. Оптимизация параметров механической вентиляции лёгких у больных с синдромом острого повреждения лёгких / В.К. Неверин [и др.] // Анестезиология и реанимация. — 1999. — № 1. — С. 18–23.
4. Спригинс. Неотложная терапия. / Спригинс [и др.]. — М.:ТЭОТАР, Медицина, 2000. — С. 331.
5. Marshall, J.C. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? / J.C. Marshall // Shok. — 2000. — № 14. — P. 586–589.
6. Fan, E. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. / E. Fan [et al] //Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — № 178 (II). — P. 1156–1163.
7. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Паталогическая анатомическая диагностика : практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М: Литтерра, 2006. — 176 с.

Авторский коллектив:

Кожокару Виктор Иванович — заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации Кишинёвского государственного университета медицины и фармации, профессор, академик МАНЭБ;

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, профессор; тел.: 8(812)234-60-04; e-mail: niidi@niidi.ru;

Кожокару Дорiana Ивановна — директор клиники анестезиологии и реанимации «Института Онкологии», д.м.н.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ГЕПАТИТА Е В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Х.Д. Перадзе¹, Е.В. Эсауленко¹, Е.Ю. Малинникова², М.И. Михайлов²

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

² Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская область

A retrospective clinical and epidemiological analysis of cases of hepatitis E in St. Petersburg

H.D. Peradze¹, E.V. Esaulenko¹, E.Y. Malinnikova², M.I. Mihaylov²

¹Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation «Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy», Saint Petersburg

²Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation «Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis after M.P. Chumakov», Moscow region

Резюме. Гепатит Е — зоонозное заболевание, получившее нозологическую самостоятельность двадцать лет назад, когда российским ученым профессором М.С. Балаяном был выявлен возбудитель (вирус гепатита Е). Считалось, что заболевание может протекать только в острой форме и актуально только для регионов с тропическим и субтропическим климатом. Разработка и внедрение в практику научных исследований современных методов детекции антител к возбудителю изменили представление о глобальной распространенности данной инфекции и поставили под сомнение невозможность трансформации в хроническую форму. Целью нашего исследования было проведение ретроспективного анализа госпитальных случаев острого желтушного гепатита Е в г. Санкт-Петербурге. Этиологическая принадлежность к гепатиту Е осуществлялась обнаружением в сыворотке крови больных специфического маркера инфицирования вирусом гепатита Е — анти-ВГЕ. При анализе архивной документации за 2000–2011 гг. больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина с установленным диагнозом «острый гепатит Е», выявлено 11, что свидетельствует о наличии больных острым гепатитом Е среди госпитализированных в инфекционные стационары города Санкт-Петербурга, который не является эндемичным по данному заболеванию. Наличие случаев заболевания у коренных жителей города, на протяжении последних лет не выезжающих за его пределы, свидетельствует о существовании «аутохтонного» гепатита Е.

Ключевые слова: гепатит Е, Санкт-Петербург, госпитальные случаи.

Введение

Гепатит Е относится к группе вирусных гепатитов с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Вирус гепатита Е был выявлен в 1981 г. в результате опыта самозаражения, проведенного Михаилом Суреновичем Балаяном. Материалом для заражения служил пул фекаль-

Abstract. Hepatitis E — zoonotic disease that has received a nosological independence twenty years ago, when Russian scientist, Professor M.S. Balayan, identified the pathogen (hepatitis E). It was believed that the disease can manifest itself only in the acute form, and occur only in regions with subtropical and tropical climate conditions.

The development and introduction of practicing of modern scientific research methods for detecting antibodies to activator change, to view the global prevalence of infection and present doubts on inabilities of transformation into a chronic form. The purpose of our research was to conduct a retrospective analysis of hospital cases of acute jaundice hepatitis E in Saint-Petersburg.

Etiologic accessory to hepatitis E implemented by discovery in serum of patients a specific marker of infection hepatitis E — an anti-HEV.

In the analysis of archive documentation for 2000–2011 from the patients which were hospitalized in the Clinical Infectious Diseases Hospital by S.P. Botkin only 11 patients were diagnosed with «acute hepatitis E». Which indicates the presence of patients with acute hepatitis E infection among hospitalized in hospitals of the city of St. Petersburg are not endemic for this disease.

The presence of cases of disease of the indigenous inhabitants of the city during the past years, which isn't going beyond its limits, indicates the existence of «autochthonous» hepatitis E.

Key words: hepatitis E, Saint-Petersburg, hospital cases.

ных экстрактов, собранных от военнослужащих, воевавших в Афганистане и болевших гепатитом неизвестной этиологии. Исследование при помощи электронной микроскопии образцов, полученных в процессе этого эксперимента, позволило обнаружить и охарактеризовать вирусные частицы. Они были обозначены «вирусом гепати-

та Е» и была доказана их роль в возникновении инфекции.

В последующие годы ученые различных стран считали, что гепатит Е является антропонозом и актуален только для регионов и стран с тропическим и субтропическим климатом. В литературе описаны крупные вспышки, в том числе водные, в Индии, Бирме, Непале, Алжире, Ливии, Республике Кот-д'Ивуар, Нигерии, Сомали, Восточном Судане, Гамбии, Иордании, Мексике. На территории СССР гепатит Е регистрировали в среднеазиатском регионе: Узбекистане, Туркмении и Кыргызстане [1, 2]. Так, территории, прилегающие к бассейну реки Аму-Дарья, относили к гиперэндемичным регионам по данному заболеванию. Гепатит Е изначально был описан как острое заболевание, особенно тяжело протекающее у беременных во втором и третьем триместре (фульминантный гепатит с летальным исходом матери и ребенка) [4, 5].

Разработка и внедрение в практику научных исследований высокочувствительных и специфичных методов детекции антител к вирусу гепатита Е (анти-ВГЕ) изменили представление о распространении этой инфекции в мире. Описаны случаи гепатита Е в неэндемичных районах, например, в европейских странах: Италии, Испании, Нидерландах, Англии, Швеции и Германии. Исследования сывороток крови, собранных у «здорового» населения, проживающего в этих странах, установили, что 1,5–3,0% населения имеют антитела к вирусу гепатита Е (анти-ВГЕ) [2, 3]. Эти данные позволили поставить некоторые вопросы:

1. Почему уровень регистрации острых, желтушных случаев гепатита Е низкий, а частота выявления анти-ВГЕ значительна?

2. Как часто происходит завоз ВГЕ из эндемичных в неэндемичные регионы, в том числе в крупные мегаполисы, расположенные на их территориях?

Цель исследования – провести ретроспективный (2000–2011 гг.) клинико-эпидемиологический анализ случаев острого желтушного гепатита Е в г. Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ госпитальных историй болезней пациентов, которые находились на лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в г. Санкт-Петербурге с диагнозом «гепатит Е» (2000–2011 гг.).

Диагноз острого гепатита устанавливали на основании общепринятых клинико-эпидемиологических критериев, подтвержденных результатами биохимического исследования (уровень билирубина, активность АЛАТ, АсАТ) и данных объективного осмотра. Степень тяжести заболевания

определялась с учетом выраженности синдрома интоксикации и желтухи.

Этиологическая принадлежность к гепатиту Е осуществлялась обнаружением в сыворотке крови больных специфического маркера инфицирования вирусом гепатита Е – анти-ВГЕ (тест-системами «ДС-ИФА анти HEV-G», г. Нижний Новгород; «ВЕКТОГЕПЕ-IgG», Вектор-Бест, г. Новосибирск), при лабораторном исключении гепатитов А, В и С.

Результаты и обсуждение

При анализе архивной документации за 2000–2011 гг. пациентов, госпитализированных в стационар с вирусными гепатитами различной этиологии, выявлено 11 больных с установленным диагнозом «острый гепатит Е». Среди них: 9 мужчин и 2 женщины. Их средний возраст составил 36 ± 18 лет (от 15 до 64 лет). Большинство пациентов являлись людьми молодого возраста (до 45 лет) – 7 больных. В социальной структуре заболевших преобладали работающие лица или студенты и только 18,2% – пенсионеры.

Практически госпитализация в стационар с диагнозом «гепатит Е» составила один пациент в год, за исключением 2005 г., в течение которого госпитализированных было четверо.

Изучение эпидемиологического анамнеза больных установило, что 8 из них являлись мигрантами из стран с тропическим и субтропическим климатом: пять больных – из Индии, а также по одному больному из Непала, Бангладеш и Таджикистана. 3 пациента были жителями г. Санкт-Петербурга, причем только 1 из них выезжал отдыхать на юг в город Сочи. 2 других – люди пожилого возраста, не выезжали за пределы города в последние несколько лет.

При опросе больных выявлено, что длительность инкубационного периода болезни составила $23,1 \pm 8,8$ дней. Большинство пациентов переносили гепатит Е в желтушной форме (9 человек) и только у 2 пациентов заболевание протекало в безжелтушной форме.

Длительность преджелтушного периода в среднем составила $6,5 \pm 5,3$ дней (1–14 дней). В большинстве случаев (6 пациентов) данный период протекал по астеновегетативному варианту. У 6 пациентов присутствовал диспепсический синдром. У 4 больных преджелтушный период протекал по гриппоподобному варианту, и лишь 2 больных предъявляли жалобы артралгического характера. На кожный зуд, который сохранялся и в периоде разгара болезни, жаловались 3 пациента. Субфебрилитет отмечен у 4 пациентов, фебрильная температура – у 3. Длительность лихорадки составляла 5–10 дней. У всех больных пальпировалась печень (от 1,5 до 3 см).

Во всех случаях заболевание протекало в форме средней тяжести. Цитолитический синдром проявлялся повышением активности АЛАТ, что отмечалось у всех пациентов. В среднем уровень АЛАТ составил $1869,4 \pm 1217$ е/л (от 103 до 3758 е/л). Гипербилирубинемия регистрировалась у 10 больных до уровня 154 ± 117 мкмоль/л (от 8 до 423 мкмоль/л).

Холестатический синдром проявлялся повышением в крови ГГТП у 4 больных (36,3%) в среднем до 306 ± 182 е/л (от 201 до 516 е/л), щелочной фосфатазы — у 4 (36,3%) в среднем до 280 ± 100 е/л (от 168 до 364 е/л).

Геморрагический синдром значительными изменениями гемограммы и протромбинового индекса у обследованных больных не отмечался.

В разгаре болезни сохранялись следующие синдромы: диспептический у 3, артралгический — у 1 и кожный зуд — у 3 пациентов.

Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика 2 больных (женщины 58 и 64 лет), не выезжавших за пределы г. Санкт-Петербурга в течение нескольких лет; контакт с животными и парентеральные вмешательства отрицали; клинически болезнь характеризовалась средне-тяжелым течением с выраженным диспептическим синдромом. В 1 случае наблюдалась безжелтушная форма. Уровень активности АЛАТ достигал 1900 — 2200 ед/л.

Официальная регистрация гепатита Е в России отсутствует. Город Санкт-Петербург не является эндемичным регионом по гепатиту Е. Однако спорадические случаи гепатита Е среди лиц, поступающих в инфекционный стационар города, имеют место. Наблюдаемое увеличение числа мигрантов, туристов и студентов из стран с тропическим и субтропическим климатом повышает риск завоза инфекции. Наличие случаев острого гепатита Е у коренных жителей города, на протяжении последних лет не выезжающих за его пределы, свидетельствует о существовании «аутохтонного», т.е. местного гепатита Е. Существова-

ние таких случаев укладывается в общепринятую на сегодняшний день концепцию о возможной его зоонозной природе, обеспечивающей распространение гепатита Е.

Выводы

1. Среди больных острыми вирусными гепатитами, госпитализированных в инфекционные стационары г. Санкт-Петербурга, могут быть больные острым гепатитом Е.

2. Заболевшие в большинстве случаев являются мигрантами из Юго-Восточной Азии и в меньшей степени лица, постоянно проживающих в г. Санкт-Петербурге и не выезжающих ранее в эндемичные регионы.

3. Клиническая картина гепатита Е характеризуется коротким продромальным периодом и средне-тяжелым течением с преобладанием манифестной формы.

Литература

1. Фаворов, М.О. Распространенность антител к вирусу гепатита Е среди грызунов в Соединенных Штатах / М.О. Федоров [и др.] // Журнал инфекционных болезней. — 2000. — № 181 (2). — С. 449 — 455.
2. Михайлов, М.И. Групповая заболеваемость гепатитом Е в г. Коврове Владимирской области / М.И. Михайлов [и др.] // Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН. — Т. 26. Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы медицинской вирусологии». — С. 239 — 245.
3. Цыганова, Е.В. Острый гепатит неуточненной этиологии РЖИГК / Е.В. Цыганова [и др.]. — 2011. — Т. 21, № 1. — С. 32 — 39.
4. Pursell, R.H. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease / R.H. Pursell, S.U. Emerson // J. Hepatol. — 2008. — № 48. — P. 494 — 503.
5. Borgen, K. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004 — 2006 / K. Borgen [et al.] // BMC infect. Dis. — 2008. — № 8. — P. 61.
6. Dalton, H.R. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A / H.R. Dalton [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2008. — № 27. — P. 579 — 585.
7. Gerolami, R. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient / R. Gerolami, V. Moal // N. Engl. J. Med. — 2008. — № 358. — P. 859 — 860.

Авторский коллектив:

Перадзе Хатуна Джамалиевна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; к.м.н.; тел.: + 7-921-949-07-17, e-mail: doct.peradze@mail.ru;

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

Малинникова Елена Юрьевна — ведущий научный сотрудник Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН, к.м.н.; тел.: 8(498)540-90-07; e-mail: malinacgm@mail.ru;

Михайлов Михаил Иванович — директор Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор; тел.: 8(498)540-90-07, e-mail: michmich2@yandex.ru.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРОБИОТИКОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

И.В. Дармов¹, И.Ю. Чичерин², И.П. Погорельский¹, И.А. Лундовских¹, Е.А. Дурнев¹

¹ Вятский государственный университет, Киров

² ООО «МедСтар»

Survival of probiotic microorganisms in the gastrointestinal tract of experimental animals

I.V. Darmov¹, I.Yu. Chicherin², I.P. Pogorelsky¹, I.A. Lundovskikh¹, E.A. Durnev¹

¹ Vyatka State University, Kirov

² LLC «MedStar»

Резюме. Разработана методика выявления в кишечном содержимом белых мышей и морских свинок сертифицированных пробиотических микроорганизмов и изучена их выживаемость в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных.

В экспериментах использовали устойчивые к рифампицину бифидобактерии и лактобактерии. Культуры микроорганизмов, сохранивших видовые признаки, вводили перорально в течение 14 суток и определяли число жизнеспособных бифидобактерий и лактобактерий путем посева фекалий на плотную питательную среду с рифампицином.

Пробиотические микроорганизмы, вводимые перорально экспериментальным животным в течение 14 суток, обнаруживаются в фекалиях на 2-е сутки эксперимента. Живые пробиотические микроорганизмы полностью перестают обнаруживаться в фекалиях животных через 3 суток после окончания их перорального введения.

С использованием разработанной универсальной методики дифференциации поступающих в живой организм пробиотических микроорганизмов и штаммов собственной кишечной микрофлоры показано существенное — на 4–7 порядков снижение выживших в организме экспериментальных животных бифидобактерий и лактобактерий, сопровождающееся отсутствием пробиотического эффекта.

Ключевые слова: пробиотические микроорганизмы, кишечная микрофлора, выживаемость в желудочно-кишечном тракте, устойчивость бактерий к рифампицину, белые мыши, морские свинки.

Abstract. Development of methodology for the identification of certified probiotic microorganisms in the intestinal contents of white mice and guinea pigs and study of their survival in the gastrointestinal tract of experimental animals.

Rifampicin-resistant bifidobacteria and lactobacilli were used in the experiments. Cultures of microorganisms that have retained the species features were administered orally for 14 days and the number of viable bifidobacteria and lactobacilli were determined by sowing of feces in a dense nutrient medium with rifampicin.

Probiotic microorganisms administered orally to experimental animals for 14 days are detected in the feces on the second day of the experiment. Live probiotic bacteria ceases completely to be detected in the feces of animals 3 days after the termination of their oral administration.

Using the developed universal method of differentiation of probiotic microorganisms entering the living organisms and strains of their own intestinal microflora a significant decrease (4–7 orders of magnitude) in survival of bifidobacteria and lactobacilli in the organisms of experimental animals was shown, followed by a lack of probiotic effect.

Key words: probiotic microorganisms, intestinal microflora, survival in the gastrointestinal tract, resistance of bacteria to rifampicin, white mice, guinea pigs.

Введение

Клиницисты считают крайне важной необходимость восстановления при дисбиотических состояниях собственной микрофлоры кишечника, в первую очередь бифидобактерий и лактобактерий [1, 2].

Для коррекции и восстановления численности и качественного состава кишечной микрофлоры

особое место на протяжении довольно длительного времени занимают пробиотики — живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма через оптимизацию его микробиологического статуса [1, 2].

Однако, как отмечено Ю.А. Малаховым [3], выявилось явное несоответствие между сложившимся представлением о высокой эффективности пробиотиков и растущим распространением дисбактериозов [4]. Более того, даже использование сертифицированного пробиотика может не только не дать положительного результата, но и вызвать ухудшение состояния больного [5].

На возможные причины недостаточной эффективности пробиотической коррекции дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры указано в диссертации Н.А. Глушановой [6]. В частности, со ссылкой на работу А.И. Хавкина и Н.С. Жихаревой [7], отмечено, что под действием желудочного сока и желчи пробиотические микроорганизмы теряют до 90% своей активности к моменту поступления в кишечник.

Нами впервые в опытах *in vitro* с использованием модельных сред, имитирующих процесс пищеварения в желудочно-кишечном тракте человека, было доказано, что происходит заметное снижение числа жизнеспособных бифидобактерий и лактобактерий [8–10].

В этой связи весьма актуальным представляются исследования по оценке выживаемости пробиотических микроорганизмов бифидобактерий и лактобактерий в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных, особенно с учетом данных, представленных в работах [11, 12], о неспособности пробиотических микроорганизмов к длительному существованию в кишечнике конкретного человека.

Сдерживающим фактором в плане реализации исследований по оценке выживаемости пробиотических микроорганизмов в пищеварительном тракте человека и экспериментальных животных является отсутствие методического подхода, позволяющего идентифицировать в фекалиях пробиотические микроорганизмы, принятые *per os* с профилактической или лечебной целью, и отличать их от собственных микроорганизмов нормальной микрофлоры, в частности бифидобактерий и лактобактерий.

Цель исследования — разработка методики выявления в кишечном содержимом белых мышей и морских свинок сертифицированных пробиотических микроорганизмов и изучение их выживаемости в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных.

Материалы и методы

В экспериментах использовали пробиотические микроорганизмы, выделенные из коммерческих препаратов Бифидумбактерин (серия 315-6), Лактобактерин (серия 15/6).

Бифидобактерии и лактобактерии выращивали на плотных питательных средах рекомендованного состава [13, 14]. При выращивании пробиотических микроорганизмов в микроаэрофильных условиях использовали систему для анаэробного культивирования (анаэроустат) — Anaerobic system Mark III-LE003 «HiMedia Laboratories Pvt.». Ltd, Mumbai (Индия) с пакетами газогенераторными — HiAnaero Gas Pacet.

Количество живых микроорганизмов в препаратах пробиотиков и в суспензиях определяли высеваем соответствующих десятикратных серийных разведений исследуемых суспензий на плотные питательные среды в чашках Петри и подсчетом выросших колоний по истечении времени инкубирования.

Селекцию спонтанных мутантов пробиотических микроорганизмов проводили по разработанной методике на плотной питательной среде с рифампицином согласно рекомендациям, изложенным в работе [15]. В работе использовали антибиотик Рифампицин-Ферейн (ЗАО «Брынцалов-А», Россия). Стабильность признака антибиотико-резистентности оценивали, характеризуя популяционный состав мутантов пробиотических микроорганизмов по R-признаку.

Электронную микроскопию бифидобактерий и лактобактерий проводили с помощью сканирующего электронного микроскопа JEOL JSM 6510LV с платиновым напылением.

В исследованиях по изучению приживаемости рифампицинустойчивых (Rif^r) мутантов бифидобактерий и лактобактерий в пищеварительном тракте животных использовали белых мышей, беспородных, обоего пола, массой 18–20 г, морских свинок, беспородных, обоего пола, массой 250–300 г, прошедших акклиматизацию в виварии.

Статистическую обработку результатов исследований проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева [16].

Результаты и обсуждение

Для изучения выживаемости пробиотических микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных необходимо было разработать методику получения маркированных производных этих микроорганизмов и дифференциации вводимых бифидобактерий и лактобактерий от соответствующих штаммов собственной индигенной микрофлоры кишечника (в фекалиях).

Маркерный признак должен помочь выявить их и идентифицировать в фекалиях при высевах последних на селективную плотную питательную среду, на которой микроорганизмы индигенной микрофлоры расти не будут [15]. Таким условиям

удовлетворяет плотная питательная среда с антибактериальным препаратом, на котором способны расти R^+ - (устойчивые к этому препарату) микроорганизмы. В качестве селективного антибактериального препарата в экспериментах был использован рифампицин.

Суть методики получения маркированных производных бифидобактерий и лактобактерий состоит в выращивании культур пробиотических микроорганизмов на плотных питательных средах с повышающимися концентрациями рифампицина и отборе спонтанных мутантов, сохраняющих видовые признаки.

В предварительных опытах было установлено, что представители кишечной микрофлоры практически не растут в микроаэрофильных условиях на селективной плотной питательной среде с рифампицином при его концентрации $110 \text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$. С учетом этих данных, мутанты бифидобактерий и лактобактерий получали, высевая регидратированные пробиотические препараты Бифидумбактерин и Лактобактерин, а в последующем - отобранные спонтанные мутанты, на плотные питательные среды с повышающимися концентрациями рифампицина от $10 \text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$ до $150 \text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$.

Отобранные мутанты бифидобактерий и лактобактерий, устойчивые к рифампицину (Rif^r -мутанты), стабильно сохраняли признак антибиотико-резистентности. Изучение популяционного состава мутантных бактерий по признаку антибиотико-резистентности на плотных питательных средах, содержащих рифампицин в концентрациях $130 \text{ мкг}\cdot\text{мл}^{-1}$, свидетельствовало о сохранении бифидобактериями и лактобактериями наследственно закрепленного признака устойчивости к рифампицину (Rif^r -признака).

Мутантные бактерии, как и исходные бифидобактерии и лактобактерии, являются грамположительными. Размеры и форма микробных клеток представлены на электронных микрофотографиях (рис. 1, 2). Размеры исходных бактерий и их Rif^r -мутантных производных соответствуют размерам микробных клеток бифидобактерий и лактобактерий, указанным в руководстве Берджи [17].

Более подробное изучение свойств мутантных бактерий свидетельствовало о сохранении ими своих видовых признаков: способность к росту на богатых питательных средах в микроаэрофильных условиях; морфологическая особенность колоний (нежная зернистость, коническая форма, которая более выражена у лактобактерий); бактерии каталазоотрицательные, активно сбрасывают углеводы, желатину не разжижают (видовой признак лактобактерий) [17].

В экспериментах по изучению выживаемости пробиотических микробов в желудочно-кишечном тракте белых мышей и морских свинок ис-

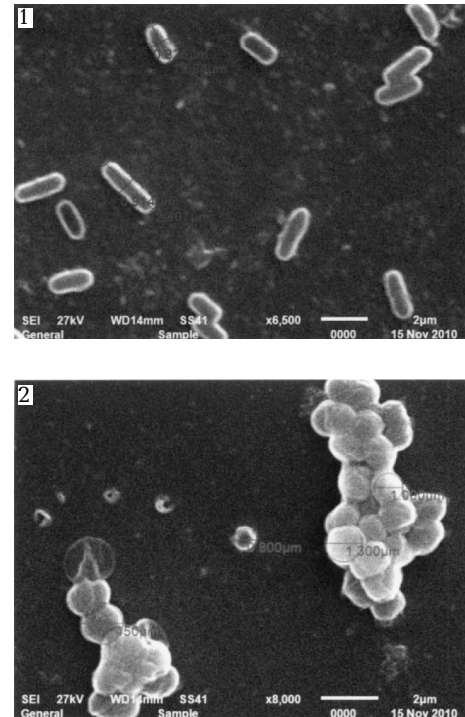


Рис. 1. Микроскопическая картина клеток исходных бифидобактерий (1) и их Rif^r -мутантов (2). Электронная микроскопия. Ув. $\times 6500$ и $\times 8000$ соответственно

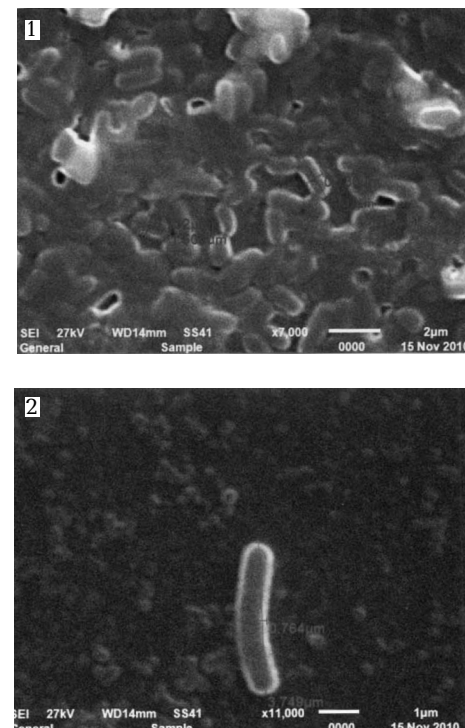


Рис. 2. Микроскопическая картина клеток исходных лактобактерий (1) и их Rif^r -мутантов (2). Электронная микроскопия. Ув. $\times 7000$ и $\times 11\,000$ соответственно

пользовали устойчивые к рифампицину культуры бифидобактерий и лактобактерий, выросшие на плотной питательной среде в микроаэрофильных условиях при температуре 37°C в течение 72 часов.

Суспензии бактерий на изотоническом растворе хлорида натрия вводили экспериментальным животным *per os* с помощью туберкулинового шприца с иглой, имеющей оливу на конце для предупреждения травматизации слизистой ротоглотки. Суточную дозу бактерий рассчитывали, исходя из инструкций по медицинскому применению препаратов Бифидумбактерина сухого и Лактобактерина сухого для взрослых, с учетом соотношения доз для различных видов животных в перерасчете на единицу поверхности тела.

Белым мышам вводили 2 раза в сутки по 130 тыс. бифидобактерий и по 26 млн лактобактерий, морским свинкам — также 2 раза в сутки по 1,3 млн бифидобактерий и по 265 млн лактобактерий. Каждое из экспериментальных животных (4 группы по 10 животных в каждой) помещали в отдельный кювет и содержали согласно рекомендациям К.П. Ковалевского [18]. Отбор фекалий для бактериологического анализа осуществляли ежедневно

на протяжении всего срока экспериментов, составлявшего 14 суток.

Отобранные фекалии суспендировали в изотоническом растворе хлорида натрия, помещали в центрифужные пробирки с крышками и после центрифугирования и осаждения непереваренных остатков пищи отбирали надосадочную жидкость, которую высевали на поверхность плотной питательной среды в чашках Петри, содержащей $110 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ рифампицина.

После инкубации чашек Петри с посевом суспензий фекальных масс в течение 72 часов в микроаэрофильных условиях при температуре 37°C определяли число выросших колоний и в последующем пересчитывали количество жизнеспособных бактерий на 1 г фекалий экспериментальных животных. Результаты бактериологического изучения фекалий белых мышей и морских свинок после перорального введения Rif^r-пробиотических микроорганизмов представлены в таблицах 1, 2 и в обобщенном виде — в таблице 3.

Как видно из представленных в таблицах 1 и 2 данных, в фекалиях животных, исследованных в первые сутки после начала перорального введе-

Таблица 1

Содержание Rif^r-микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте белых мышей при пероральном введении ($\bar{X} \pm I_{95}$, n=5)

Микроорганизмы	Содержание живых бактерий в 1 г фекалий на ... сутки эксперимента, КОЕ·г ⁻¹									
	1	2	4	7	10	12	14	15	16	17
Бифидобактерии	0	93±4	122±4	86±8	78±6	69±7	61±4	19±6	12±7	0
Лактобактерии	0	156±6	93±3	424±7	307±7	210±12	151±5	35±8	13±6	0

Таблица 2

Содержание Rif^r-микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте морских свинок при пероральном введении ($\bar{X} \pm I_{95}$, n=5)

Микроорганизмы	Содержание живых бактерий в 1 г фекалий на ... сутки эксперимента, КОЕ·г ⁻¹									
	1	2	4	7	10	12	14	15	16	17
Бифидобактерии	0	105±2	89±4	82±8	53±3	29±7	23±4	14±7	13±7	0
Лактобактерии	0	89±6	93±4	76±7	44±7	21±8	23±5	21±8	12±6	0

Таблица 3

Выживаемость пробиотических микроорганизмов (Rif^r) при транзите по желудочно-кишечному тракту лабораторных животных

Микроорганизмы	Белые мыши			Морские свинки		
	Суточная доза, КОЕ (разовая доза х 2)	Содержание в фекалиях, КОЕ·г ⁻¹ ($\bar{X}$, на сутки 2...15 по данным табл. 1)	Выживаемость микробов, % (доля)	Суточная доза, КОЕ (разовая доза х 2)	Содержание в фекалиях, КОЕ·г ⁻¹ ($\bar{X}$, на сутки 2...15 по данным табл. 2)	Выживаемость микробов, % (доля)
Бифидобактерии	$2,6 \times 10^5$	75	0,029 ($2,88 \times 10^{-4}$)	$2,6 \times 10^6$	56	0,0022 ($2,15 \times 10^{-5}$)
Лактобактерии	$5,2 \times 10^7$	197	0,00038 ($3,79 \times 10^{-6}$)	$5,3 \times 10^8$	52	0,0000098 ($0,98 \times 10^{-7}$)

ния антибиотико-резистентных бифидобактерий и лактобактерий, не было выявлено соответствующих микроорганизмов, о чем свидетельствовало отсутствие выросших на поверхности плотной питательной среды с рифампицином характерных колоний. Но уже на вторые сутки эксперимента при высеве суспензий фекалий белых мышей и морских свинок на селективную питательную среду с рифампицином выявлялись колонии, соответствующие по морфологическим признакам колониям бифидобактерий и лактобактерий.

Далее, из представленных результатов бактериологического исследования фекалий белых мышей и морских свинок следует, что в течение 2 недель экспериментов происходило незначительное в сравнении с вводимыми суточными дозами пробиотических микроорганизмов их выделение с фекалиями из организма экспериментальных животных.

Выживаемость бифидобактерий в организме белых мышей и морских свинок составила 0,029% и 0,0022% соответственно, а лактобактерий — 0,00038% и 0,000098% соответственно. Полностью прекратилось выделение Rif^r — мутантных бактерий на 3-е сутки после последнего перорального их введения.

Сниженная численность популяций антибиотико-резистентных бифидобактерий и лактобактерий, преодолевших существующие барьеры желудочно-кишечного тракта белых мышей и морских свинок, которые впоследствии совсем перестали выделяться из кишечного содержимого животных, свидетельствует о транзитном характере пребывания пробиотических микроорганизмов в пищеварительном тракте животных.

В выступлениях ученых и клиницистов на гастроэнтерологическом симпозиуме «Новые подходы к терапии заболеваний желудочно-кишечной системы» был затронут один из ключевых моментов, выражающийся в том, что «... выбор терапии должен быть корректным и направлен на то звено нарушенной регуляции, которое утратило возможность самовосстановления» [1, 2].

Таким звеном нарушенной регуляции является нормальная микрофлора, претерпевающая количественные и качественные изменения при дисбактериозах. Безусловно, пробиотики в комплексном лечении дисбактериозов «... создают эффект, но не всегда и не такой, как предполагалось» [1, 2].

Высказанная мысль о чужеродности пробиотических микроорганизмов и их отторжении организмом вследствие биологической несовместимости [11, 12] нашла свое подтверждение в наших исследованиях по изучению выживаемости пробиотических микроорганизмов в условиях *in vitro*, имитирующих процесс пищеварения у человека [8].

Получены экспериментальные доказательства того, что на численность бифидобактерий и лактобактерий отрицательное влияние оказывают кислая и сменяющая ее щелочная модельные среды, содержащие ферментные препараты ацидин-пепсин и панзинорм форте 20000 соответственно, имитирующие *in vitro* условия пищеварения у человека.

Естественно, что в условиях *in vivo* на пробиотические микроорганизмы воздействует гораздо больше, чем в эксперименте *in vitro*, факторов, приводящих к гибели значительной части их популяции. Снижение численности популяции микроорганизмов пробиотиков ниже критической в соответствии с экологическими принципами ведет к гибели всей популяции.

Другой возможной причиной гибели микроорганизмов пробиотиков, на которую указано в работе, исходя из экспериментальных данных [8], может быть бионесовместимость по типу «хозяин против пробиотика» [19]. Эти и другие причины, на которые указывают теоретические и экспериментальные исследования Н.А. Глушановой [6], в комплексе оказывают негативное влияние на пробиотические микроорганизмы *in vivo*, что подтверждено настоящими исследованиями с использованием белых мышей и морских свинок.

Вводимые в течение 14 суток перорально экспериментальным животным маркированные по признаку устойчивости к рифампицину бифидобактерии и лактобактерии начинают обнаруживаться в фекалиях животных бактериологическим методом на 2-е сутки эксперимента. Однако, начиная с 3-х суток, после прекращения введения пробиотических микроорганизмов, они перестают обнаруживаться в фекалиях животных.

Исходя из полученных результатов, можно заключить, что пробиотические микроорганизмы, уменьшаясь количественно, не приживаются в желудочно-кишечном тракте белых мышей и морских свинок, не включаются в состав био пленки нормальной микрофлоры, и в составе внутрипросветной микрофлоры вместе с остатками непереваренной пищи и фекальными массами удаляются из организма. Созвучными с полученными нами результатами являются данные А.А. Ленцнера и др. [20], согласно которым пробиотические микробы не могут стать составной частью резидентной микрофлоры, а лишь способствуют ее восстановлению.

Результаты, опубликованные нами ранее [8], по изучению выживаемости пробиотических микроорганизмов в модельных условиях *in vitro*, имитирующих процесс пищеварения, получили, на наш взгляд, полное подтверждение в экспериментах *in vivo* в условиях нахождения пробиотиков в желудочно-кишечном тракте белых мышей и морских

свинок. Обобщенные данные, представленные в таблице 3, наглядно демонстрируют аналогичное модельным условиям *in vitro* снижение концентрации живых пробиотических микроорганизмов на 4–7 lg КОЕ во время их транзита по желудочно-кишечному тракту лабораторных животных.

Полученные в настоящих исследованиях экспериментальные данные вполне согласуются с законом Г.Ф. Хильми [21] — одним из основных законов, регулирующих взаимоотношения в системе «общество — природа». Этот закон действует в любых экосистемах и, являясь по существу общесистемным, вполне применим к микрoэкологической системе кишечника экспериментальных животных и человека.

В соответствии с этим законом, пробиотические микроорганизмы, выращенные искусственно и поступающие в организм в составе препарата, являются малым системным образованием, которое постепенно меняет свою структуру и через некоторое время «растворяется» в существующей экосистеме. И чем выше разница между уровнем организации «островной биоты» и ее окружения — микрoэкологической системы кишечника, тем скорее происходит деградация «островной биоты», в данном конкретном случае популяции пробиотических микроорганизмов.

Справедливость закона Г.Ф. Хильми подтверждена данными Д.А. Воеводина и др. [22], согласно которым, при выращивании пробиотических микроорганизмов на искусственных питательных средах происходит их дезадаптация к условиям обитания в кишечнике, ослабление активности и снижение численности.

Механизм реализации закона Г.Ф. Хильми (закона обеднения разнородного вещества в островных его сгущениях) [21] применительно к взаимоотношениям пробиотических микроорганизмов и индигенной микрофлоры кишечника включает:

- гибель части популяции пробиотических микроорганизмов в ходе преодоления защитных барьеров желудочно-кишечного тракта;

- снижение популяции пробиотических микроорганизмов ниже критической, не позволяющей восстановить и увеличить ее численность, а затем интегрироваться в биопленку пристеночной микрофлоры;

- колонизационную резистентность кишечника, микрофлора которого отторгает пробиотические микроорганизмы.

Представленные результаты ставят под сомнение существующий принцип заместительного действия пробиотикотерапии, что, безусловно, имеет важное практическое значение для реализации положений концепции пребиотической терапии, связанной с необходимостью поддержания и восстановления собственной микрофлоры кишеч-

ника, а не с попыткой его заселения хорошими, но «чужими» для него микроорганизмами.

Заключение

В заключение необходимо отметить следующее:

- впервые разработана универсальная методика получения маркированных производных пробиотических микроорганизмов, позволяющая дифференцировать поступающие в организм пробиотические микроорганизмы от соответствующих штаммов собственной кишечной микрофлоры;

- получены экспериментальные данные о существенном — на 4–7 порядков снижении численности поступающих в организм подопытных животных пробиотических микроорганизмов, подтверждающих ранее полученные данные на модельных средах *in vitro* о снижении количества жизнеспособных пробиотических микроорганизмов на 3–5 порядков;

- с учетом полученных экспериментальных данных, считаем необходимым провести исследования в направлении изучения возможности прижизненного пробиотических микроорганизмов на основе гомопробиотических штаммов в пищеварительном тракте экспериментальных животных с бактериологически подтвержденным дисбиозом кишечника.

Литература

1. Ардатская, М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта : дис... д-ра мед. наук / М.Д. Ардатская. — М.: ФБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации, 2003. — 299 с.
2. Ардатская, М.Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минускин // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2006. — № 2. — С. 4–18.
3. Малахов, Ю.А. Пробиотики и пробиотические продукты в профилактике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека / Ю.А. Малахов // Матер. Всерос. конф. с междунар. участием 21–23 апреля 1999 г. — М., 1999. — С. 110.
4. Покровский, В.И. Инфекционные болезни в конце XX века и санитарно-эпидемиологическое благополучие в России в XXI веке / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.А. Черкасский // Журн. микробиол. — 2002. — № 3. — С. 16–23.
5. Кузнецова, Г.Г. Пробиотикограмма — новый подход к коррекции дисбиотических отклонений в микробиоценозе толстой кишки / Г.Г. Кузнецова, С.А. Шевелева // Здоровое питание населения России: матер. VII Всерос. конгр. 12–14 ноября 2003 г.; гл. ред. В.А. Тутельян. — М., 2003. — С. 270–273.
6. Глушанова, Н.А. Экспериментальное обоснование новых подходов к коррекции микробиоценоза кишечника : дис... д-ра мед. наук / Н.А. Глушанова. — ФГУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского», 2006. — 260 с.
7. Хавкин, А.И. Коррекция дисбиотических изменений кишечника у детей на современном этапе / А.И. Хавкин,

Н.С. Жихарева // Русский мед. журн. — 2004. — Т. 12, № 16. — С. 960—963.

8. Дармов, И.В. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях *in vitro*, имитирующих процесс пищеварения у человека / И.В. Дармов [и др.] // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 3. — С. 6—11.

9. Заявка на выдачу патента РФ. Способ выявления жизнеспособности пробиотических микроорганизмов в условиях *in vitro*, имитирующих процесс пищеварения у человека / И.В. Дармов, И.Ю. Чичерин, А.С. Ердякова и др.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВПО «Вятский государственный университет». № 2011133426/17 (049416); заявл. 09.08.2011.

10. Дармов, И.В. Сравнительная оценка выживаемости микроорганизмов пробиотиков в составе коммерческих препаратов в условиях *in vitro* / И.В. Дармов [и др.] // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 9. — С. 96—101.

11. Коршунов, В.М. Рациональные подходы к проблеме коррекции микрофлоры кишечника / В.М. Коршунов, В.В. Смеянов, Б.А. Ефимов // Вест. РАМН. — 1996. — № 2. — С. 60—65.

12. Lin, J.Y.C. Genetic transformation of rifampicin resistance in *Lactobacillus acidophilus* / J.Y.C. Lin, D.C. Savage // J. Gen. Microbiol. — 1986. — V. 132, № 8. — P. 2107—2111.

13. Иванов, В.П. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника: информационное письмо / В.П. Иванов [и др.] — СПб.: Центр госсанэпиднадзора, 2002. — 31 с.

14. Лихачева, А.Ю. Современное состояние вопроса таксономии бактерий рода *Lactobacillus* / А.Ю. Лихачева, В.М. Бондаренко, К.Я. Соколова // Журн. микробиол. — 1992. — № 9—10. — С. 74—78.

15. Миллер, Дж. Эксперименты в молекулярной генетике / Дж. Миллер; пер. с англ. Ю.Н. Зографа, Т.С. Ильиной, В.Г. Никифорова. — М.: Мир, 1976. — 436 с.

16. Ашмарин, И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. — Л.: Медгиз, 1962. — 280 с.

17. Определитель бактерий Берджи: в 2 т. / под ред. Дж. Хоулта [и др.]; пер. с англ. под ред. Г.А. Заварзина. — М.: Мир. — Т. 2. — 368 с.

18. Ковалевский, К.Л. Содержание мелких лабораторных животных в вивариях / К.Л. Ковалевский. — М.: ОГИЗ СЕЛЬХОЗГИЗ, 1949. — 80 с.

19. Глушанова, Н.А. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования *in vitro* / Н.А. Глушанова, Б.А. Шендеров // Журн. микробиол. — 2005. — № 2. — С. 56—61.

20. Ленцнер, А.А. Лактофлора и колонизационная резистентность / А.А. Ленцнер [и др.] // Антибиот. и мед. биотехнол. — 1987. — Т. 32, № 3. — С. 173—179.

21. Хильми, Г.Ф. Основы биофизики биосферы / Г.Ф. Хильми. — Л.: Гидрометеиздат, 1966. — 272 с.

22. Воеводин, Д.А. Роль дисбактериоза в формировании хронической инфекционной патологии у детей / Д.А. Воеводин [и др.] // Журн. микробиол. — 2001. — № 6. — С. 88—93.

Авторский коллектив:

Дармов Илья Владимирович — заведующий кафедрой микробиологии биологического факультета Вятского государственного университета, д.м.н., профессор; тел. (8332)32-16-50, e-mail: kaf_mb@vyatsu.ru;

Чичерин Игорь Юрьевич — генеральный директор научно-производственной фирмы ООО «МедСтар», к.м.н.; тел. (496)547-53-00, e-mail: rpatron@mail.ru;

Погорельский Иван Петрович — профессор кафедры микробиологии биологического факультета Вятского государственного университета, д.м.н., профессор; тел. (8332) 32-16-50, e-mail: ipogorelsky@inbox.ru;

Лундовских Ирина Александровна — доцент кафедры микробиологии биологического факультета Вятского государственного университета, к.х.н., доцент; тел. (8332) 32-16-50, e-mail: lundovskih@vyatsu.ru;

Дурнев Евгений Александрович — преподаватель кафедры биотехнологии биологического факультета Вятского государственного университета; тел. (8332) 32-16-50, e-mail: kaf_bt@vyatsu.ru

МИКРОФЛОРА КИШЕЧНИКА БЕЛЫХ МЫШЕЙ И МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИБИОТИКО-АССОЦИИРОВАННОМ ДИСБАКТЕРИОЗЕ И ВОЗМОЖНОСТЬ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРЕБИОТИКОМ СТИМБИФИД

И.Ю. Чичерин¹, И.В. Дармов², И.П. Погорельский², И.А. Лундовских²

¹ ООО «MegStar»

² Вятский государственный университет, Киров

Intestinal microflora of white mice and guinea pigs in experimental antibiotic-associated dysbacteriosis and the possibility of its correction with prebiotic stimbifid

I.Yu. Chicherin¹, I.V. Darmov², I.P. Pogorelsky², I.A. Lundovskikh²

¹ LLC «MedStar»

² Vyatka State University, Kirov

Резюме. Изучен состав микрофлоры кишечника белых мышей и морских свинок при экспериментальном антибиотико-ассоциированном дисбактериозе и оценка возможности ее коррекции пребиотиком Стимбифид.

В экспериментах использовали белых мышей и морских свинок с экспериментальным антибиотико-ассоциированным дисбактериозом. Оценивали восстановление собственной микрофлоры кишечника лабораторных животных при пероральном введении пребиотика Стимбифид.

Установлено положительное влияние пребиотика Стимбифид на восстановление собственной кишечной микрофлоры белых мышей и морских свинок, в том числе бифидобактерий, лактобактерий и эшерихий.

Пребиотик Стимбифид является эффективным средством коррекции нарушений микрофлоры кишечника у лабораторных животных с экспериментальным антибиотико-ассоциированным дисбактериозом.

Ключевые слова: экспериментальный дисбактериоз, лабораторные животные, кишечная микрофлора, коррекция микрофлоры, пребиотик Стимбифид.

Abstract. Analysis of the composition of intestinal microflora of white mice and guinea pigs in an experimental antibiotic-associated dysbacteriosis and assessment of the possibility of its correction with prebiotic Stimbifid.

White mice and guinea pigs in an experimental antibiotic-associated dysbacteriosis were used in the experiments. The recovery of their own intestinal microflora of laboratory animals was evaluated after prebiotic Stimbifid oral administration.

The positive effect of prebiotic Stimbifid has been found to restore their own intestinal microflora of white mice and guinea pigs, including Bifidobacteria, Lactobacillus and Escherichia.

Prebiotic Stimbifid has been shown to be useful for the correction of the intestinal microflora of laboratory animals in an experimental antibiotic-associated dysbacteriosis.

Key words: experimental dysbacteriosis, laboratory animals, intestinal microflora, microflora correction, prebiotic Stimbifid.

Введение

Человек и животные рождаются стерильными, но уже в первые часы и дни после рождения их кожа и слизистые заселяются микроорганизмами, количество и видовой состав которых определяются условиями прохождения родов, состоянием внешней среды и типом вскармливания [1 – 4].

В начале формирования микробиоценоза кишечника у новорожденных преимущественно встречаются микрококки, стафилококки, энтерококки и клостридии [2, 5, 6]. В последующем появляются энтеробактерии (преимущественно кишечные палочки), лактобактерии и бифидобактерии.

Фекальная микрофлора взрослых животных и людей характеризуется выраженным разнообразием. За исключением микроорганизмов, по которым имеются неполные данные, нормальная микрофлора мышей представлена 13 биологическими видами (общее количество микроорганизмов — $5,0 \cdot 10^{10}$ КОЕ·г⁻¹), морских свинок — также 13 биологическими видами (общее количество микроорганизмов — $3,6 \cdot 10^9$ КОЕ·г⁻¹), у взрослых людей — 11 – 12 биологическими видами при общем количестве микроорганизмов $1,2 \cdot 10^9$ КОЕ·г⁻¹ [2, 3, 5, 6].

И если у мышей общее количество микроорганизмов примерно на порядок выше, чем у морских свинок и людей, то по группам микроорганизмов,

входящих в состав фекальной микрофлоры, животные и люди различаются иногда незначительно, а иногда на несколько порядков. Кишечная микрофлора, наряду с другими микроорганизмами различных биотопов организма человека, считается главным биогенным фактором, определяющим здоровье или развитие заболевания [7].

Нормальная микрофлора кишечника является весьма чувствительной микрoэкологической системой организма [8, 9]. Количественные и качественные ее изменения относят к дисбактериозам [10], при которых происходит снижение не только общего числа кишечной микрофлоры, но и отдельных ее представителей: бифидобактерий (до 10^7 – 10^8 КОЕ·г⁻¹), лактобактерий (до 10^5 – 10^6 КОЕ·г⁻¹), эшерихий (до 10^6 – 10^8 КОЕ·г⁻¹) [11]. Клинико-лабораторные исследования явились основой формирования концепции, согласно которой микробный консорциум в кишечнике человека имеет четко выраженную индивидуальность, что в конечном итоге предполагает индивидуализацию создания пробиотиков из аутоштаммов и симбиотических микроорганизмов [7, 11].

Апробация таких пробиотиков, а также внедряемых в клиническую практику пребиотиков может быть осуществлена на лабораторных животных с экспериментальным антибиотико-ассоциированным дисбактериозом. Как показали клинические наблюдения, его формированию как у детей [12], так и у взрослых [13] способствует длительное и бесконтрольное применение антибиотиков и химиотерапевтических препаратов.

Цель исследования — изучение состава микрофлоры кишечника белых мышей и морских свинок при экспериментальном антибиотико-ассоциированном дисбактериозе и оценка возможности ее коррекции пребиотиком Стимбифид.

Материалы и методы

В экспериментах использовали пребиотический препарат Стимбифид (серия 030910, произведен ООО «В-МИН»/ООО «МедСтар», Россия). Препарат создан на основе фруктоолиго- и фруктополисахаридов, содержит премикс витаминно-минеральный «Immunity» и вспомогательные вещества (натрия бикарбонат, лактоза, кальция стеарат). Эффективность пребиотика Стимбифид подтверждена клиническими исследованиями [11].

Гентамицин для парентерального введения произведен фирмой-изготовителем KRKA, Словения [14].

Выращивание бифидобактерий и лактобактерий, выделяемых из состава кишечной микрофлоры, проводили на плотных питательных средах рекомендованного состава [15, 16] в микроаэрофильных условиях с использованием системы для анаэробного культивирования (анаэроостат) Anaerobic

system Mark III-LE 003 (Hi Media Laboratories Pvt. Ltd, Мумбаи, Индия) с пакетами газогенераторными Hi Anaero Gas Pacet.

Выращивание эшерихий проводили на агаре Хоттингера и агаре Эндо.

Количество жизнеспособных микроорганизмов в пересчете на 1 г фекалий (КОЕ·г⁻¹) определяли высевом соответствующих десятикратных разведений суспензий биоматериала на плотные питательные среды в чашках Петри и подсчета выросших колоний бактерий по истечении времени инкубирования при температуре 37°C.

В работе использовали прошедших акклиматизацию белых мышей массой 18 – 20 г и морских свинок массой 250 – 300 г, беспородных, обоего пола.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководстве И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева [17].

Результаты и обсуждение

Представленные в работе Б.А. Шендерова [5] данные свидетельствуют о том, что при пероральном введении канамицина, стрептомицина и других аминогликозидов их концентрация в 1 г фекалий людей может достигать 20 000 – 24 000 мкг, что значительно превышает минимальную подавляющую концентрацию для большинства бактерий фекальной микрофлоры.

Гентамицин, в отличие от других аминогликозидов, при приеме внутрь практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте и оказывает местное действие [14]. Вызывая микрoэкологические нарушения в кишечнике, гентамицин может инициировать развитие дисбактериоза кишечника у подопытных лабораторных животных при пероральном введении.

С учетом представленных в работе [5] данных, а также среднесуточных доз препарата для людей, гентамицин вводили белым мышам и морским свинкам *per os* туберкулиновым шприцем посредством иглы с оливой на конце в дозах 2,9 и 30 мг соответственно 2 раза в сутки в пересчете на единицу поверхности тела. Начиная с первого дня введения антибиотика, у животных отбирали фекалии для определения общего количества фекальной микрофлоры. Кроме того, на 1-е, 2-е, 5-е и 7-е сутки экспериментов определяли содержание бифидобактерий, лактобактерий и эшерихий. Результаты экспериментов представлены в таблицах 1 и 2.

Из представленных результатов видно, что уже через сутки после начала введения гентамицина животным отмечается снижение общего количества фекальной микрофлоры, причем оно более выражено у морских свинок. У белых мышей такого резкого понижения общего содержания фекальной микрофлоры под влиянием гентамицина

Таблица 1

Динамика концентрации микроорганизмов в кишечном содержимом белых мышей при пероральном введении гентамицина ($\bar{X} \pm I_{95}$, n=5)

Микроорганизмы	Содержание живых бактерий в 1 г фекалий на ... сутки эксперимента, КОЕ·г ⁻¹							
	начало эксперимента	1	2	3	4	5	6	7
Общее количество	$(6,2 \pm 0,6) \cdot 10^9$	$(3,4 \pm 0,4) \cdot 10^7$	$(1,7 \pm 0,6) \cdot 10^7$	$(2,3 \pm 0,4) \cdot 10^6$	$(2,4 \pm 0,3) \cdot 10^6$	$(2,2 \pm 0,6) \cdot 10^6$	$(8,8 \pm 0,7) \cdot 10^5$	$(2,2 \pm 0,6) \cdot 10^5$
Бифидобактерии	$(6,1 \pm 0,6) \cdot 10^6$	н	$(2,1 \pm 0,6) \cdot 10^4$	н	н	$(1,2 \pm 0,6) \cdot 10^3$	н	$(1,6 \pm 0,7) \cdot 10^2$
Лактобактерии	$(1,8 \pm 0,8) \cdot 10^8$	н	$(1,2 \pm 0,4) \cdot 10^6$	н	н	$(1,4 \pm 0,7) \cdot 10^5$	н	$(1,2 \pm 0,6) \cdot 10^4$
Эшерихии	$(1,5 \pm 0,6) \cdot 10^4$	н	$(2,4 \pm 0,6) \cdot 10^3$	н	н	$(1,2 \pm 0,8) \cdot 10^2$	н	$(1,0 \pm 0,5) \cdot 10^1$

Здесь и в таблицах 2–6 «н» — определение не проводили.

Таблица 2

Динамика концентрации микроорганизмов в кишечном содержимом морских свинок при пероральном введении гентамицина ($\bar{X} \pm I_{95}$, n=5)

Микроорганизмы	Содержание живых бактерий в 1 г фекалий на ... сутки эксперимента, КОЕ·г ⁻¹							
	начало эксперимента	1	2	3	4	5	6	7
Общее количество	$(7,8 \pm 0,5) \cdot 10^8$	$(2,1 \pm 0,4) \cdot 10^8$	$(2,5 \pm 0,3) \cdot 10^8$	$(3,1 \pm 0,6) \cdot 10^7$	$(2,4 \pm 0,5) \cdot 10^6$	$(1,3 \pm 0,5) \cdot 10^6$	$(2,4 \pm 0,4) \cdot 10^5$	$(3,3 \pm 0,5) \cdot 10^3$
Бифидобактерии	$(1,2 \pm 0,3) \cdot 10^7$	н	$(1,4 \pm 0,5) \cdot 10^6$	н	н	$(9,1 \pm 0,4) \cdot 10^4$	н	$(1,2 \pm 0,4) \cdot 10^2$
Лактобактерии	$(8,9 \pm 0,6) \cdot 10^6$	н	$(3,3 \pm 0,5) \cdot 10^5$	н	н	$(6,2 \pm 0,6) \cdot 10^4$	н	$(6,3 \pm 0,5) \cdot 10^1$
Эшерихии	$(1,3 \pm 0,6) \cdot 10^6$	н	$(1,4 \pm 0,4) \cdot 10^4$	н	н	$(1,3 \pm 0,6) \cdot 10^2$	н	$(1,3 \pm 0,5) \cdot 10^1$

не происходит: на 7-е сутки эксперимента общее содержание кишечной микрофлоры составило $2,2 \cdot 10^5$ КОЕ·г⁻¹ по сравнению с исходным количеством $6,2 \cdot 10^9$ КОЕ·г⁻¹.

Наряду со снижением общего количества фекальной микрофлоры, как это следует из представленных в таблицах 1 и 2 результатов, у белых мышей и морских свинок под влиянием гентамицина происходит снижение количества бифидобактерий, лактобактерий и эшерихий. Даже после прекращения перорального введения животным гентамицина в течение последующих 2 суток происходит дальнейшее понижение количества указанных представителей фекальной микрофлоры.

Наблюдение за животными показало, что если в начале экспериментов фекалии как биоматериал для исследования получали непосредственно от животных, то уже на 3-е сутки у белых мышей и на 4-е сутки у морских свинок испражнения на исследование отбирали из подстилки в индивидуальных клетках для содержания животных. Нарушение эвакуаторной функции кишечника у подопытных животных не сопровождалось отказом от приема пищи и проходило без вмешательства извне на 3–4-е сутки после прекращения введения гентамицина.

На 4-е сутки после прекращения перорального введения гентамицина белые мыши и морские свинки с выраженными дисбиотическими изменениями фекальной микрофлоры были разделены на две группы. Одной группе животных вводили

пребиотик Стимбифид. Вторая группа животных была контрольной: белые мыши и морские свинки в этих группах не получали пребиотик Стимбифид. Согласно инструкции по применению пребиотика Стимбифид, препарат вводили *per os* в суточных дозах с учетом переводного коэффициента на единицу поверхности тела, которые составили для белых мышей 13 мг, а для морских свинок 131 мг.

Непосредственно в день начала введения пребиотика Стимбифид у животных опытных и контрольных групп отбирали фекалии для бактериологического исследования и определения общего количества фекальной микрофлоры в 1 г экскрементов и таких ее представителей, как бифидобактерии, лактобактерии и эшерихии. По численности и времени появления в фекалиях животных определяемых видов микроорганизмов судили об эффективности пребиотика Стимбифид [7, 11].

Результаты определений представлены в таблицах 3–6. Из приведенных результатов следует, что исходное общее содержание фекальной микрофлоры составило: у белых мышей — $8,2 \cdot 10^4$ КОЕ·г⁻¹, у морских свинок — $5,5 \cdot 10^3$ КОЕ·г⁻¹. Однако уже через сутки после начала перорального введения препарата Стимбифид животным опытных групп общее содержание фекальной микрофлоры как у белых мышей, так и у морских свинок превысило почти в 1000 раз аналогичный показатель у животных контрольных групп, не получавших пребиотик Стимбифид.

Таблица 3

Динамика концентрации микроорганизмов в кишечном содержимом белых мышей опытной группы при антибиотико-ассоциированном дисбактериозе на фоне введения пребиотика Стимбифид ($\bar{X} \pm I_{95}$, n=5)

Микроорганизмы	Содержание живых бактерий в 1 г фекалий на ... сутки эксперимента, КОЕ-г-1							
	начало эксперимента	1	2	3	4	5	6	7
Общее количество	$(8,2 \pm 0,5) \cdot 10^4$	$(2,2 \pm 0,4) \cdot 10^7$	$(1,5 \pm 0,2) \cdot 10^8$	$(8,2 \pm 0,4) \cdot 10^9$	$(3,5 \pm 0,4) \cdot 10^9$	$(8,6 \pm 0,4) \cdot 10^9$	$(2,4 \pm 0,4) \cdot 10^{10}$	$(3,2 \pm 0,3) \cdot 10^{10}$
Бифидобактерии	$(1,6 \pm 0,5) \cdot 10^2$	н	$(2,4 \pm 0,3) \cdot 10^5$	н	н	$(2,1 \pm 0,5) \cdot 10^7$	н	$(3,2 \pm 0,3) \cdot 10^7$
Лактобактерии	$(1,4 \pm 0,3) \cdot 10^4$	н	$(4,2 \pm 0,4) \cdot 10^6$	н	н	$(2,4 \pm 0,5) \cdot 10^8$	н	$(5,4 \pm 0,4) \cdot 10^8$
Эшерихии	$(1,3 \pm 0,3) \cdot 10^1$	н	$(3,1 \pm 0,3) \cdot 10^2$	н	н	$(3,2 \pm 0,3) \cdot 10^3$	н	$(3,4 \pm 0,3) \cdot 10^4$

Таблица 4

Динамика концентрации микроорганизмов в кишечном содержимом белых мышей контрольной группы при антибиотико-ассоциированном дисбактериозе ($\bar{X} \pm I_{95}$, n=5)

Микроорганизмы	Содержание живых бактерий в 1 г фекалий на ... сутки эксперимента, КОЕ-г-1							
	начало эксперимента	1	2	3	4	5	6	7
Общее количество	$(8,2 \pm 0,5) \cdot 10^4$	$(3,2 \pm 0,6) \cdot 10^4$	$(4,2 \pm 0,4) \cdot 10^4$	$(8,6 \pm 0,4) \cdot 10^5$	$(8,2 \pm 0,4) \cdot 10^5$	$(7,5 \pm 0,2) \cdot 10^5$	$(4,5 \pm 0,4) \cdot 10^6$	$(2,1 \pm 0,4) \cdot 10^6$
Бифидобактерии	$(1,6 \pm 0,4) \cdot 10^2$	н	$(3,2 \pm 0,4) \cdot 10^2$	н	н	$(2,4 \pm 0,3) \cdot 10^3$	н	$(4,5 \pm 0,3) \cdot 10^4$
Лактобактерии	$(1,0 \pm 0,4) \cdot 10^3$	н	$(2,5 \pm 0,4) \cdot 10^3$	н	н	$(1,2 \pm 0,5) \cdot 10^4$	н	$(3,5 \pm 0,4) \cdot 10^5$
Эшерихии	$(1,2 \pm 0,3) \cdot 10^1$	н	$(2,2 \pm 0,3) \cdot 10^1$	н	н	$(2,1 \pm 0,4) \cdot 10^2$	н	$(1,6 \pm 0,4) \cdot 10^3$

Таблица 5

Динамика концентрации микроорганизмов в кишечном содержимом морских свинок опытной группы при антибиотико-ассоциированном дисбактериозе на фоне введения пребиотика Стимбифид ($\bar{X} \pm I_{95}$, n=5)

Микроорганизмы	Содержание живых бактерий в 1 г фекалий на ... сутки эксперимента, КОЕ-г-1							
	начало эксперимента	1	2	3	4	5	6	7
Общее количество	$(5,5 \pm 0,6) \cdot 10^3$	$(2,5 \pm 0,4) \cdot 10^6$	$(6,5 \pm 0,4) \cdot 10^6$	$(8,8 \pm 0,5) \cdot 10^9$	$(4,4 \pm 0,6) \cdot 10^9$	$(4,6 \pm 0,5) \cdot 10^9$	$(4,4 \pm 0,5) \cdot 10^9$	$(5,4 \pm 0,4) \cdot 10^9$
Бифидобактерии	$(1,5 \pm 0,4) \cdot 10^2$	н	$(3,4 \pm 0,5) \cdot 10^4$	н	н	$(1,5 \pm 0,6) \cdot 10^6$	н	$(2,1 \pm 0,5) \cdot 10^7$
Лактобактерии	$(5,5 \pm 0,4) \cdot 10^1$	н	$(3,6 \pm 0,4) \cdot 10^4$	н	н	$(2,5 \pm 0,3) \cdot 10^5$	н	$(3,4 \pm 0,4) \cdot 10^6$
Эшерихии	$(1,3 \pm 0,3) \cdot 10^1$	н	$(1,7 \pm 0,3) \cdot 10^2$	н	н	$(3,6 \pm 0,4) \cdot 10^4$	н	$(2,4 \pm 0,5) \cdot 10^5$

Таблица 6

Динамика концентрации микроорганизмов в кишечном содержимом морских свинок контрольной группы при антибиотико-ассоциированном дисбактериозе ($\bar{X} \pm I_{95}$, n=5)

Микроорганизмы	Содержание живых бактерий в 1 г фекалий на ... сутки эксперимента, КОЕ-г-1							
	начало эксперимента	1	2	3	4	5	6	7
Общее количество	$(5,5 \pm 0,7) \cdot 10^3$	$(3,2 \pm 0,5) \cdot 10^3$	$(4,2 \pm 0,6) \cdot 10^3$	$(1,4 \pm 0,5) \cdot 10^4$	$(2,6 \pm 0,8) \cdot 10^4$	$(4,6 \pm 0,7) \cdot 10^5$	$(4,8 \pm 0,8) \cdot 10^5$	$(6,8 \pm 0,7) \cdot 10^6$
Бифидобактерии	$(1,4 \pm 0,6) \cdot 10^2$	н	$(1,8 \pm 0,6) \cdot 10^2$	н	н	$(1,8 \pm 0,6) \cdot 10^3$	н	$(1,6 \pm 0,5) \cdot 10^4$
Лактобактерии	$(4,8 \pm 0,5) \cdot 10^1$	н	$(6,4 \pm 0,7) \cdot 10^1$	н	н	$(2,5 \pm 0,5) \cdot 10^3$	н	$(4,5 \pm 0,6) \cdot 10^4$
Эшерихии	$(2,1 \pm 0,6) \cdot 10^1$	н	$(6,8 \pm 0,5) \cdot 10^1$	н	н	$(1,2 \pm 0,4) \cdot 10^2$	н	$(2,8 \pm 0,7) \cdot 10^3$

Определение количества жизнеспособных бифидобактерий, лактобактерий и эшерихий на 2-е сутки экспериментов, как и общего количества микроорганизмов, содержащихся в фекалиях животных опытных групп, свидетельствует о преобладающем их увеличении в сравнении с увели-

чением микроорганизмов в фекалиях животных контрольных групп.

В дальнейшем вплоть до 7-х суток наблюдений отмечается положительное влияние пребиотика Стимбифид на количественное содержание кишечной микробиоты таких контролируемых видов микро-

организмов, как бифидобактерии, лактобактерии и эшерихии. У животных контрольных групп, получавших только пищевой рацион, восстановление нарушений кишечного микробиоценоза значительно отстает от животных экспериментальной группы, получавших пребиотик Стимбифид (рис. 1 – 3).

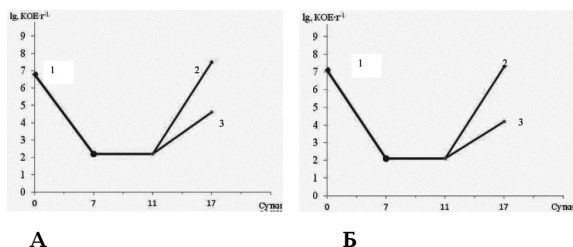


Рис. 1. Динамика концентрации бифидобактерий в кишечном содержимом белых мышей (А) и морских свинок (Б) на фоне введения гентамицина (1), пребиотика Стимбифид (2) и при самовосстановлении кишечной микрофлоры (3)

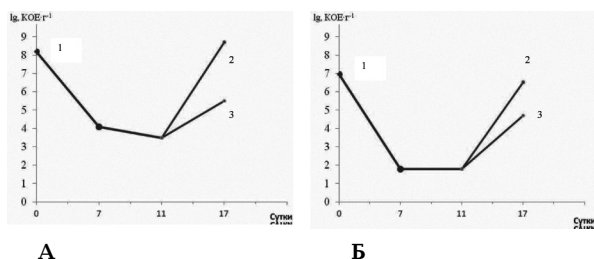


Рис. 2. Динамика концентрации лактобактерий в кишечном содержимом белых мышей (А) и морских свинок (Б) на фоне введения гентамицина (1), пребиотика Стимбифид (2) и при самовосстановлении кишечной микрофлоры (3)

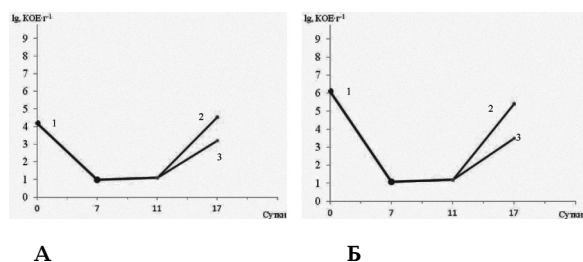


Рис. 3. Динамика концентрации эшерихий в кишечном содержимом белых мышей (А) и морских свинок (Б) на фоне введения гентамицина (1), пребиотика Стимбифид (2) и при самовосстановлении кишечной микрофлоры (3)

Определение пребиотикам, данное М.В. Roberfroid [18], относится к избирательно ферментируемым ингредиентам пищи, которые специфически меняют состав и (или) активность микрофлоры желудочно-кишечного тракта, что сопровождается улучшением самочувствия и здоровья человека.

Пребиотический эффект созданного в России препарата Стимбифид, содержащего фруктоолиго- и фруктополисахариды и премикс витаминно-

минеральный, был зафиксирован в экспериментах *in vitro* и на людях разных возрастных категорий, о чем свидетельствуют клинические отчеты, в частности отчет о клинико-лабораторном исследовании современных про- и пребиотических препаратов, проведенном в Московском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» [11].

На фоне лечения пребиотиком Стимбифид у больных отмечалась нормализация диспептических явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также отчетливая тенденция к закреплению стула и исчезновение побочных эффектов — вздутия живота и повышенной перистальтики кишечника.

Важно подчеркнуть, что пребиотик Стимбифид, как это указано в отчете [11], в равной степени эффективно корректирует различные типы нарушений состава микроорганизмов кишечника. В этой связи представлялось целесообразным в экспериментах на лабораторных животных определить эффективность пребиотика Стимбифид при восстановлении нарушенного микробиоценоза кишечника белых мышей и морских свинок, вызванного пероральным введением антибиотика гентамицин.

Результаты проведенных бактериологических исследований фекалий белых мышей и морских свинок показали, что у лабораторных животных на фоне перорального введения гентамицина был выявлен дисбактериоз кишечника, сопровождавшийся вздутием живота и нарушением перистальтики кишечника. При этом кишечная микрофлора у лабораторных животных фактически являлась критическим звеном нарушенной регуляции, требующим определенного воздействия для самовосстановления.

Следует подчеркнуть, что факт самовосстановления кишечной микрофлоры зафиксирован экспериментально: у лабораторных животных с антибиотико-ассоциированным дисбактериозом после прекращения перорального введения антибактериального препарата происходит постепенное восстановление естественной кишечной микрофлоры, но этот процесс затянут по времени.

Таким образом, скорость восстановления нормальной микрофлоры кишечника у лабораторных животных, содержащихся на обычном пищевом рационе, невелика, и может пройти 18–20 дней до того момента, когда численные значения таких представителей нормальной микрофлоры, как бифидобактерии, лактобактерии и эшерихии будут соответствовать физиологической норме.

Восстановлению собственной микрофлоры кишечника у лабораторных животных способствуют такие компоненты продуктов питания, входящих в пищевой рацион, как пищевые волокна трав, злаковых и фруктов, полисахариды и другие соединения, обладающие пребиотическим эффектом.

Пероральное введение лабораторным животным с антибиотико-ассоциированным дисбактериозом пребиотика Стимбифид в соответствующих дозировках способствовало увеличению как общего содержания фекальной микрофлоры, так и бифидобактерий, лактобактерий и эшерихий. При этом четко прослеживается тенденция ускоренного восстановления собственной кишечной микрофлоры у животных опытных групп, получавших пребиотик Стимбифид (см. рис. 1–3).

На 7-е сутки экспериментов (см. табл. 3–6) результаты бактериологического исследования фекалий животных опытных и контрольных групп наглядно свидетельствуют о значительном отставании скорости восстановления собственной микрофлоры кишечника у животных контрольных групп в сравнении с аналогичным процессом у животных опытных групп.

Таким образом, полученные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что под влиянием пребиотика Стимбифид, перорально вводимого белым мышам и морским свинкам, наблюдается положительная динамика восстановления собственной кишечной микрофлоры у животных.

Кроме того, полученные результаты с позиции экспериментальной бактериологии подтверждают данные клинико-лабораторных исследований [7, 11, 13] об эффективности современных препаратов в коррекции дисбиотических нарушений желудочно-кишечного тракта, в частности, путем восстановления собственной микрофлоры кишечника, а не вынужденного заселения его чужеродными штаммами микроорганизмов [7].

Литература

1. Покровский, В.И. Человек и микроорганизмы. Здоровье и болезнь // Вестник РАМН. — 2000. — № 11. — С. 3–6.
2. Шендеров, Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 1998. — № 1. — С. 61–65.
3. Van der Guchte, M. Stress responses in lactic acid bacteria / M. van der Guchte [et al.] // Antonie van Leeuwenhoek. — 2002. — V. 82, № 2. — P. 187–216.
4. Глушанова, Н.А. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования in vitro / Н.А. Глушанова, Б.А. Шендеров // Журн. микробиол. — 2005. — № 2. — С. 56–61.
5. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. В 3 т. Том 1. Микрофлора человека и животных и ее функции / Б.А. Шендеров. — М.: Издательство ГРАНТЪ, 1998. — 288 с.
6. Бочков, И.А. Микробная колонизация и сукцессия в толстой кишке у новорожденных детей при совместном с матерью пребыванием в родильном доме / И.А. Бочков [и др.] // Антибиот. и химиотер. — 1991. — Т. 36, № 12. — С. 24–26.
7. Токарева, Н. Коррекция и профилактика дисбактериоза / Н. Токарева // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. — 2011. — № 3. — С. 77–84.
8. Justensen, J. The normal cultivable microflora in upper jejunal fluid in healthy adults / J. Justensen, N.O. Haagen, J.E. Jacobsen // Scand. J. Gastroenterol. — 1984. — V. 19, № 2. — P. 279–282.
9. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и некоторые вопросы микробиологической токсикологии / Б.А. Шендеров // Антибиот. и мед. биотехнол. — 1987. — Т. 32, № 2. — С. 18–24.
10. Воробьев, А.А. Дисбактериозы — актуальная проблема медицины / А.А. Воробьев [и др.] // Вестн. РАМН. — 1997. — № 3. — С. 4–7.
11. Грачева, Н.М. Сравнительная оценка клинико-лабораторной эффективности современных про- и пребиотических препаратов в коррекции дисбиотических нарушений желудочно-кишечного тракта: отчет о клинико-лабораторном исследовании / Н.М. Грачева [и др.]. — М.: Московский НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, 2010.
12. Бельмер, С.В. Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии / С.В. Бельмер // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 44–48.
13. Минушкин, О.Н. Фруктоолиго- и фруктополисахариды в коррекции и профилактике нарушений микробиоценоза кишечника у больных бронхолегочной патологией, получающих антибактериальную терапию / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, И.Ю. Чичерин // Эксп. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 3. — С. 79–89.
14. Гентамицин-К. Инструкция, применение, описание лекарственного действия, синонимы, аналоги и цена препарата Гентамицина-К (международное название Гентамицин) — <http://www.ros-med.info>.
15. Иванов, В.П. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника: информационное письмо / В.П. Иванов [и др.]. — СПб.: Центр госсанэпиднадзора, 2002.
16. Лихачева, А.Ю. Современное состояние вопроса таксономии бактерий рода *Lactobacillus* / А.Ю. Лихачева, В.М. Бондаренко, К.Я. Соколова // Журн. микробиол. — 1992. — № 9–10. — С. 74–78.
17. Ашмарин, И.П. Статистические методы в микробиологических исследованиях / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. — Л.: Медгиз, 1962.
18. Roberfroid, M.B. Prebiotics: the concept revisited / M.B. Roberfroid // J. Nutr. — 2007. — V. 137, № 3. — P. 830S–837S.

Авторский коллектив:

Чичерин Игорь Юрьевич — генеральный директор научно-производственной фирмы ООО «МедСтар», к.м.н.; тел. (496)547-53-00, e-mail: gpatron@mail.ru;

Дармов Илья Владимирович — заведующий кафедрой микробиологии биологического факультета Вятского государственного университета, д.м.н., профессор; тел. (8332)32-16-50, e-mail: kaf_mb@vyatsu.ru;

Погорельский Иван Петрович — профессор кафедры микробиологии биологического факультета Вятского государственного университета, д.м.н., профессор; тел. (8332) 32-16-50, e-mail: ipogorelsky@inbox.ru;

Лундовских Ирина Александровна — доцент кафедры микробиологии биологического факультета Вятского государственного университета, к.х.н., доцент; тел. (8332) 32-16-50, e-mail: lundovskih@vyatsu.ru

ГЕМОФАГОЦИТАРНЫЙ СИНДРОМ И ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

В.А. Анохин¹, Г.Р. Фаткуллина¹, Л.Б. Акчурина²

¹ Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Казань

² Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Татарстан, Казань

Hemophagocytic syndrome and herpes virus infections

V.A. Anokhin¹, G.R. Fatkullina¹, L.B. Akchurina²

¹ Kazan State Medical University of Health Ministry of Russia, Kazan

² Kazan Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan

Резюме. Гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией — состояние, опасное для жизни, характеризующееся длительной лихорадкой, гепатоспленомегалией, цитопенией (преимущественно эритроцито- и тромбоцитопенией). Процесс связан с пролиферацией и активацией гистиоцитов, приводящей к патологическому фагоцитозу клеток периферической крови. Системная воспалительная реакция проявляется развитием недостаточности вовлеченных в процесс органов. Описываются два случая гемофагоцитарного синдрома, связанных с цитомегаловирусной и Эпштейна — Барр-вирусной инфекцией.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр.

Введение

Динамично развивающаяся полиорганная недостаточность у пациентов с выраженными гематологическими изменениями представляет серьезные диагностические трудности для врача-инфекциониста. Нередко первичная оценка объективного материала не позволяет в какой-либо мере объяснить остро возникшую в организме катастрофу. В подобного рода ситуациях всегда целесообразно оценивать процесс с точки зрения возможного развития гемофагоцитарного синдрома.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH), или гемофагоцитарный синдром (ГФС), проявляется лихорадкой, полиорганной патологией с развитием недостаточности вовлеченных в процесс органов (чаще печени и почек), возможным отечно-асцитическим синдромом и обязательным патологическим гемофагоцитозом (поглощением собственных форменных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и их предшественников). Традиционно считается, что морфологической основой формирования этого синдрома (как и любого другого гистиоцитоза) является характерный пролиферативный процесс в моноцитарно-макрофагальной системе. Харак-

Abstract. Infection-associated hemophagocytic syndrome is a life-threatening condition characterized by prolonged fever, hepatosplenomegaly, and cytopenia—most commonly, thrombocytopenia and anemia. It is characterized by proliferation and activation of benign histiocytes, causing dysfunction of various organs. Herein, we report about two clinical cases of hemophagocytic syndrome, associated with cytomegalovirus and Epstein — Barr virus.

Key words: hemophagocytic syndrome, cytomegalovirus, Epstein — Barr virus.

терная патолого-анатомическая картина определяется преимущественным вовлечением в реакцию того или иного клеточного элемента, гено- и фенотипическими особенностями организма и доминированием либо процессов пролиферации, либо массивной альтерации пораженных тканей [1 — 4]. Связано это с тем, что моноциты и макрофаги в рамках кроветворной системы формируют клеточную линию — систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ). Именно СМФ (важная составляющая врожденного иммунитета) является своеобразным биологическим фильтром крови и лимфы, удаляющим нерастворимые, генетически чужеродные, токсичные соединения, а также микроорганизмы, опухолевые и инфицированные вирусами клетки, бактериальные токсины, метаболиты, циркулирующие иммунные комплексы. Способность клеток лимфогистиоцитарного ряда активно участвовать в процессах фагоцитоза проявляется и в патологических реакциях, в том числе гемофагоцитоза [3, 5]. Второй фактор, в определенной мере объясняющий возникшую катастрофу, — участие элементов СМФ в продукции биологически активных соединений — цитокинов. Именно гиперпродукция провоспалительных цитокинов лежит в основе неконтро-

лируемой системной воспалительной реакции с некрозом тканей, геморрагическим синдромом и динамично нарастающей цитопенией.

Известно, что HLH ассоциирован с отдельными опухолевыми и семейно-наследственными заболеваниями. В связи с последней особенностью принято выделять лимфогистиоцитоз первичный, связанный с генетическим, наследуемым дефектом функции макрофагов, и вторичный, ассоциированный с необычной реакцией организма на вирусную или бактериальную инфекцию [6]. Диагноз первичного ГФС устанавливается на основании учета случаев заболевания в семейном анамнезе, у близких родственников и родителей больного [7].

«Вторичный лимфогистиоцитоз», или «гемофагоцитарный синдром, ассоциированный с инфекцией», как показали наблюдения, часто сочетается как с хронической Эпштейна – Барр-вирусной (ЭБВ, EBV) инфекцией с рядом лимфопролиферативных заболеваний, так и с ее острым вариантом течения – инфекционным мононуклеозом [1, 8, 9]. В основе ЭБВ-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома – активация моноцитов и тканевых макрофагов, вызванная гиперпродукцией лимфоцитами, инфицированными ЭБВ, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) – «цитокиновый шторм». Хроническая инфекция проявляется широким спектром патологических явлений, в том числе и не рассматриваемых в отечественной практике как инфекционные.

В клинической картине болезни преобладают такие симптомы, как интермиттирующая лихорадка, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, панцитопения или выраженная анемия, печеночная дисфункция, коагулопатия и т.д. Для постановки диагноза достаточно наличие 5 из 8 нижеперечисленных симптомов [3]: лихорадка выше 38,5°C продолжительностью более 7 дней; спленомегалия; цитопения более чем в 2 линиях: гемоглобин ниже 90 г/л, тромбоциты менее 100×10^9 /л, нейтрофилы меньше 1×10^9 /л; гипертриглицеридемия (свыше 2 ммоль/л) и/или гипофибриногенемия (менее 1,5 г/л); ферритин сыворотки выше 500 мкг/л; sCD25 более 2500 Ед/л; снижение активности NK-клеток; гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах и ликворе.

Приводим пример двух клинических случаев гемофагоцитарного синдрома, ассоциированного с возбудителями семейства герпес-вирусов.

Клинический случай 1

Ребенок 7 лет поступает в детский инфекционный стационар на 13-й день болезни с жалобами на стойкую длительную лихорадку (в пределах

фебрильных цифр), боли в горле, повторную рвоту и желтуху. Диагноз направления – «Острый вирусный гепатит А?». При поступлении больного состояние его расценивается как тяжелое за счет проявлений общей интоксикации и признаков печеночной недостаточности. Также обращал на себя внимание выраженный лимфопролиферативный синдром, который постепенно нарастал в динамике заболевания. Выявлялась полиадения шейной группы лимфоузлов, увеличение множественных подчелюстных, над- и подключичных, локтевых, паховых лимфатических узлов, гепатоспленомегалия (печень выступала из-под реберного края до + 10 см, селезенка + 4 см).

За время госпитализации в течение 27 дней состояние больного ухудшалось за счет развившейся полиорганной недостаточности (ПОН), стойкой гипертермии (до 39°C). Появился геморрагический синдром в виде носовых кровотечений, петехий на коже и слизистых.

Основные лабораторные показатели: эритроциты $1,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 83 г/л, тромбоциты 90×10^9 /л, лейкоциты $1,4 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $0,8 \times 10^9$ /л, СОЭ 54 мм/ч, фибриноген 0,88 г/л, ПТИ 48%, ферритин сыворотки 650 мкг/л. Антитела к цитомегаловирусу и вирусам простого герпеса не обнаружены. Не обнаружены маркеры инфекций вирусов гепатитов А, В и С.

Маркеры хронической ЭБВ-инфекции: на 17-й день болезни ПЦР крови EBV (+), IgM VCA (+), IgG EBNA (+), IgG EAEB (-).

Проводилось лечение: цефазолин, цефтазидим, свежезамороженная плазма (СЗП), иммуноглобулин в/в, глюкозо-солевые растворы, гипотиазид, верошпирон, виферон, преднизолон 1 мг/кг/сут. Однако состояние больного ухудшалось. Изменение терапевтической тактики (20-й день болезни) дало положительный эффект: была увеличена доза преднизолона в 3 раза (3 мг/кг/сут), отменены антибиотик и виферон, назначен ганцикловир.

Прогноз при вторичном ГФС, ассоциированном с ЭБВ-инфекцией, всегда сложен. Достаточно часто процесс заканчивается фатально (в 35% случаев). Сходство клиники ГФС с первичными, генетически детерминированными заболеваниями (синдромы Дункана, Пуртильо, Грисцелли) определяет, как правило, и сходную терапевтическую тактику (в частности, использование глюкокортикоидов, цитостатиков, ритуксимаба и этопозида).

В приведенном клиническом примере ситуацию удалось взять под контроль. После смены терапевтической тактики на второй же день максимальный уровень суточной температуры не превысил 38°C. В течение последующих 3 недель состояние больного постепенно улучшалось: к 35-

му дню болезни нормализовалась температура, исчезли проявления геморрагического синдрома, практически купировался отечно-асцитический синдром, нормализовались лабораторные показатели. На 43-й день болезни выписан с удовлетворительным самочувствием, на фоне двукратного увеличения уровня АЛТ. Серологический профиль через месяц наблюдения показал реверсию по ЭБВИ; биохимический анализ крови пришел в норму. В течение года обострений процесса не наблюдалось.

Клинический случай 2

Девочка 12 лет обратилась на 3-й день болезни с жалобами на слабость и повторную рвоту. В день поступления родители ребенка заметили желтушность кожи и склер, усилилась боль в животе. Госпитализирована с диагнозом «вирусный гепатит А?». На 4-й день болезни в клиническом анализе крови эритроциты — $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 124 г/л, лейкоциты — $4,3 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 4 мм/ч. В биохимическом анализе крови: билирубин — 301,0 мкмоль/л (прямой 209,2, непрямой 91,8), АЛТ 1111,9 нмоль/л, амилаза крови 14,9 МЕ/л.

Через 10 дней пребывания в стационаре после кратковременного улучшения состояние вновь ухудшилось: возобновились боли в животе, усилилась головная боль, стала нарастать желтуха (цвет кожи приобрел зеленоватый оттенок). В биохимическом анализе крови: билирубин общий 390 мкмоль/л (прямой — 275, непрямой — 115), АЛТ — 1486 нмоль/л, АСТ — 495 нмоль/л, фибриноген 0,9 г/л. ОАК: эритроциты — $4,6 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты — $8,2 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 144 г/л, СОЭ — 2 мм/ч. Маркеры гепатитов А, В, С, D не обнаружены. Резкое ухудшение произошло на 22-й день болезни: сформировалась клинически выраженная полиорганная недостаточность, отмечались геморрагический синдром, нарушение белкового обмена (гипопротеинемия и отечный синдром), экзикоз I–II степени. На 24-й день болезни проведена пункция костного мозга: костный мозг беден клеточными элементами и представлен преимущественно зрелыми лимфоцитами и клетками эритроцитарного ряда. При обзорном просмотре встречаются макрофаги с фагоцитированными эритроцитами и нормобластами; увеличено количество стромальных элементов (ретикулярных клеток, фибробластов). Увеличено количество плазматических клеток до 8%. Миелоидный росток резко сужен, представлен единичными гранулоцитами. Свободно лежащие тромбоциты в малом количестве, расположены единично. Эритроидный росток раздражен, с признаками дизэритропоэза. На 28-й день болезни в клиническом анализе крови: эритроциты — $2,1 \times 10^{12}/\text{л}$, гемо-

глобин — 64 г/л, гематокрит — 19%, тромбоциты $100 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $1,3 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 3 мм/ч. В сыворотке выявлены антитела к антигенам вируса простого герпеса (IgG); цитомегаловируса IgM и IgG, антитела к вирусу краснухи IgM сомнительны, IgG — положительны. Исследование на ВЭБ-инфекцию не проводилось. На 32-й день болезни: состояние девочки очень тяжелое, с явным ухудшением. Переведена на ИВЛ. Отмечается выраженное нарастание количества свободной жидкости в брюшной полости. В общем анализе крови: эритроциты — $1,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 62 г/л, гематокрит — 18%, тромбоциты — $90 \times 10^9/\text{л}$. На 33-й день болезни летальный исход.

Заключение

Следует отметить, что ГФС, не являясь частым патологическим состоянием, может иметь место при различных инфекционных заболеваниях, неопластических процессах, аутоиммунных нарушениях. Наиболее изученным в настоящий момент является ГФС, ассоциированный с ЭБВ-инфекцией, являющийся результатом моноклональной пролиферации Т-лимфоцитов и чрезмерной активации макрофагов. Распознавание ГФС, ассоциированного с другими патогенами, такими как туберкулез, лейшманиоз, сепсис, тиф, особенно важно, поскольку вероятен феномен мимикрии под злокачественный процесс. Дальнейшее изучение этого реактивного синдрома и успешная его коррекция связаны, прежде всего, с изучением биологии активации макрофагов.

Литература

1. Малашенкова, Н.К. Клинические формы хронической Эпштейна — Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / Н.К. Малашенкова [и др.] // Лечащий врач. — 2003. — № 9. — С. 32–38.
2. Охотникова, Е.Н. Гемофагоцитарный синдром в педиатрической практике / Е.Н. Охотникова [и др.] // Здоровье ребенка. — 2008. — № 4 (13). — С. 131–138.
3. Brusa, S. Haemophagocytosis proposal of diagnostic algorithm based on perforin expression / S. Brusa [et al.] // Br. J. Haematol. — 2002. — V. 119 (1). — P. 180–188.
4. Favara, B.E. Contemporary classification of histiocytic disorders. / B.E. Favara [et al.] // Med. Pediatr. Oncol. — 1997. — V. 29. — P. 157–166.
5. Fisman, D.N. Hemophagocytic syndromes and infection. / D.N. Fisman // Emerging Infectious Disease. — 2000. — V. 6 (6). — P. 601–608.
6. Масчан, М.А. Гемофагоцитарный синдром в клинике инфекционных болезней. / М.А. Масчан // Инфекционные аспекты соматической патологии у детей: сборник аннотированных докладов. — 2010. — С. 85–88.
7. Henter, J.I. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. / J. Henter I. [et al.] // Hematol. Oncol. clin. — 1998. — V. 12. — N.6. — P. 417–433.
8. Okuda, T. Reactive hemophagocytic syndromes respond to combination chemotherapy with steroid pulse therapy / T. Okuda, Y. Yumoto // Rinsho Ketsueki. — 1997. — V. 38 (8). — P. 657–662.

9. Yamashita, S. Severe chronic active Epstein- Barr virus infection accompanied by virus-associated hemophagocytic syndrome, cerebellar ataxia and encephalitis. / S.Yamashita, C. Murakami, Y. Izumi // Psychiatry Clin. Neurosci. — 1998. — V. 52 (4). — P. — 449 — 452.

10. Одинец, Ю.В. О клинко-морфологической сущности гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей. / Ю.В. Одинец, А.Ф. Ручко // Одесский медицинский журнал. — 2009. — № 4 (114). — С. 37 — 40.

Авторский коллектив:

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России, д.м.н., профессор; тел.: 267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru;

Фаткулина Гузель Роальдовна — ассистент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России, к.м.н.; тел.: 267-80-06, e-mail: ftkguzel@mail.ru;

Акчурина Лилия Булатовна — врач-инфекционист Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Татарстан, тел.: 236-84-47, e-mail: chulpan190885@mail.ru.

ХРОНИКА

13 марта 2012 г. в ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА России» состоится ежегодный **научно-практический семинар «Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты у детей – 2012»**, на котором будут обсуждаться эпидемиологические аспекты менингококковой инфекции и бактериальных гнойных менингитов у детей и взрослых, вопросы клинической и современной лабораторной диагностики нейроинфекций, эффективность экспрессных и молекулярно-генетических методов диагностики, а также практические вопросы дифференциальной диагностики нейроинфекций, манифестирующих экзантемами. Будет представлен анализ низкой привитости населения от менингококковой инфекции и других инвазивных «управляемых» инфекций. Особый акцент будет сделан на алгоритмах ведения детей с неотложными состояниями, развивающимися при менингококковой инфекции. Как и в прежде, будут проведены мастер-классы по клиническому разбору сложных пациентов с менингококковой инфекцией и бактериальными гнойными менингитами. Подробная информация о семинаре на сайте НИИДИ: www.niidi.ru

24–25 мая 2012 г. в Калининграде состоится 11-я Российско-итальянская конференция **«Актуальные вопросы социально-значимых вирусных инфекций»**.

В ходе конференции будут обсуждены патогенетические и терапевтические вопросы острых и хронических социально-значимых вирусных инфекций: ОРВИ, гриппа, клещевых энцефалитов и др.

Организаторы конференции:

- ФГБУ «НИИ гриппа» Минздравсоцразвития России
- ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России
- Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням

Официальные языки: русский и английский.

Конференция состоится по адресу:

г. Калининград, площадь Победы, д. 10, конференц-зал отеля «Рэдиссон»

Телефон для справок: 8(812)234-12-38, 8(812)234-37-23

E-mail: confer@influenza.spb.ru

Контактное лицо — Матюшина Вера Георгиевна

12–14 сентября 2012 г. в Астане, Казахстан, пройдет **Второй Конгресс Евро-Азиатского Общества по инфекционным болезням**.

4–6 июня 2008 г. в г. Витебске (Республика Беларусь) прошел Международный Евро-Азиатский Конгресс по инфекционным болезням. В рамках Конгресса состоялась Учредительная конференция, на которой было образовано Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням (Россия, Белоруссия, Украина, Узбекистан, Казахстан).

Почетным Президентом Общества был избран академик РАМН В.И. Покровский, Президентом — академик РАМН Ю.В. Лобзин, избраны Президиум Общества и Ревизионная Комиссия. Местом расположения штаб-квартиры выбран Санкт-Петербург (Россия). Образована рабочая группа по созданию Устава Общества и его регистрации как международной общественной организации.

Принято решение о проведении I Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням в 2010 г. в Санкт-Петербурге, который состоялся 1–3 декабря. На заключительном заседании по инициативе делегации Республики Казахстан члены общества единогласно проголосовали за организацию II Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням в 2012 г. в Астане (Казахстан) 12–14 сентября.

Научные направления Конгресса:

- Бактериальные инфекции
- Вирусные инфекции
- Микозы
- Тропические и паразитарные болезни
- Госпитальные инфекции
- Патогенетическая терапия инфекционных и паразитарных заболеваний
- Интенсивная терапия инфекционных больных
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Вакцинопрофилактика

Рабочая группа Оргкомитета. Ответственные секретари: Валерий Михайлович Волжанин 8(812)347-6453, e-mail: scs@niidi.ru; Сергей Михайлович Захаренко 8(812)292-34-33, e-mail: infectology_vma@mail.ru; Михаил Федорович Лебедев +7-921-951-17-91, e-mail: lmf53@mail.ru.

О НАГРАЖДЕНИИ ГОСУДАРСТВЕННЫМИ НАГРАДАМИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

УКАЗОМ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ от 16.12.2011 г. № 1642 «О награждении Государственными наградами Российской Федерации» за заслуги в научной деятельности **СКРИПЧЕНКО Наталье Викторовне** — доктору медицинских наук, профессору, заместителю директора Федерального государственного учреждения «Научно-исследовательский институт детских инфекций», город Санкт-Петербург присвоено почетное звание «ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ».

После окончания Ленинградского педиатрического медицинского института (1983), интернатуры (1984), клинической ординатуры (1990) и аспирантуры (1993) в Ленинградском НИИ детских инфекций работала в данном учреждении сначала в качестве научного сотрудника (1993 — 1994), затем старшего научного сотрудника (1995 — 1997) отдела нейроинфекций, а с 1997 года и по настоящее время — заместителем директора по научной работе. С 2001 г. является научным руководителем отдела нейроинфекций НИИ детских инфекций. В 1990 г. избрана ассистентом кафедры инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, в 2004 г. — профессором и заместителем заведующего этой кафедры, а с 2008 г. — избрана по конкурсу заведующим этой же кафедры. В 2004 г. с отличием окончила Российскую Академию государственной службы при Президенте Российской Федерации по специальности «Государственное и муниципальное управление» специализация «Государственная служба и кадровая политика». Н.В. Скрипченко в 1993 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Применение лейкоцитарной взвеси в терапии тяжелых форм бактериальных нейроинфекций у детей» по специальности «Инфекционные болезни». В 1993 г. ей присуждена ученая степень кандидата медицинских наук, в 1997 г. присвоено звание старшего научного сотрудника. В 1998 г. успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Современные клиничко-патогенетические аспекты инфекционных заболеваний периферической нервной системы у детей и принципы терапии» по специальностям «Инфекционные болезни» и «Нервные болезни», в 2004 г. — присвоено звание профессора по специальности «Нервные болезни».

Н.В. Скрипченко создала научную школу, благодаря которой отработана целостная система оказания медицинской помощи детям с нейроинфекционной патологией, механизмы взаимодействия

участковых педиатров, инфекционистов, неврологов, реаниматологов и эпидемиологов в подходах к ведению пациентов с нейроинфекциями. Это позволило существенно снизить летальность, сократить экономические затраты на диагностику и лечение. Созданные методологические подходы к прогнозированию характера течения нейроинфекционного процесса, унифицированные принципы реабилитации и активной диспансеризации реконвалесцентов позволяют на современном уровне эффективно предотвращать хронизацию и улучшать исходы заболевания. Н.В. Скрипченко автор более 500 опубликованных научных работ, в том числе 24 монографий и руководств, 25 рационализаторских предложений и заявок на изобретения, под ее руководством подготовлено и успешно защищено 6 докторских и 8 кандидатских диссертаций, посвященных актуальным проблемам нейроинфекций у детей. 5 диссертаций готовятся к защите.

Редколлегия «Журнала инфектологии» по здравляет Н.В. Скрипченко с присвоением почетного звания и желает ей здоровья, много новых научных идей и творческого долголетия!

17–18 октября 2012 г. в Санкт-Петербурге состоится **Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»**. На Конгрессе с докладами выступят ведущие отечественные и иностранные специалисты в области инфекционных болезней, гастроэнтерологии, лабораторной диагностики инфекционных заболеваний и эпидемиологии.

Научные направления:

- Эпидемиология и социальная значимость инфекционных болезней в педиатрии.
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Врожденные инфекции
- Микозы
- Резистентность возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей

В рамках Конгресса состоится открытое заседание профильной комиссии и рабочей группы главных внештатных специалистов субъектов РФ по инфекционным болезням у детей.

Оргкомитет: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9, НИИ детских инфекций. Ответственный секретарь Оргкомитета Валерий Михайлович Волжанин. Тел.: 8(812)347-64-53; факс: 8(812)234-96-91; e-mail: scs@niidi.ru; www.niidi.ru

2 марта 2012 г. исполняется 75 лет Виталию Владимировичу Нечаеву — заслуженному работнику высшей школы, академику МАНЭБ, доктору медицинских наук, профессору кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, а также 46 лет его научно-педагогической деятельности.

В.В. Нечаев родился в Некоузском районе Ярославской области в семье крестьянина. С 1951 г. после приезда в Ленинград учился в ремесленном училище № 77 при Балтийском заводе. В связи с болезнью в 1952 г. был он вынужден сменить свою первую специальность токаря на специальность бухгалтера Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (ЛСГМИ), одновременно обучаясь в школе рабочей молодежи. В 1958 г. он поступил, а в 1964 г. закончил медико-профилактический факультет ЛСГМИ и был зачислен в клиническую ординатуру на кафедру эпидемиологии, на которой последовательно прошел путь от ассистента до доцента этой кафедры. После защиты докторской диссертации в 1988 г. был избран заведующим впервые организованной в ЛСГМИ первой в России кафедры тропической медицины и возглавлял её до октября 2011 г.

Руководя новой кафедрой, он вместе с сотрудниками разработал оригинальную программу подготовки иностранных учащихся, акцентировав внимание в преподавании на эпидемиологическую и паразитологическую диагностику. Им созданы и изданы лекции по эпидемиологии и тропической медицине для студентов 5 и 6 курсов, более 30 учебно-методических пособий на русском и английском языках, рабочие тетради, используемые на практических занятиях.

Ученик профессоров В.А. Башенина и Л.И. Шляхтенко, он творчески развивал актуальное направление в гепатологии — эпидемиологию вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом передачи, разработал концепцию эпидемического процесса при хроническом гепатите В.

С 1976 г. научные интересы профессора В.В. Нечаева сосредоточились на изучении эпидемиологии неинфекционных заболеваний и оценке влияния окружающей среды на здоровье населения. Совместно с профессорами Л.И. Шляхтенко, А.Н. Чередником, Н.С. Шляхецким, С.В. Нагорным, И.Н. Малеванным и другими сотрудниками удалось представить доказательную базу и установить эпидемиологические связи между заболеваемостью бронхиальной астмой и белково-витаминным концентратом — продуктом

биохимического производства. В результате был разработан ряд методических рекомендаций по ограничению действия белково-витаминной пыли на организм людей, которые легли в основу дальнейшего изучения эколого-зависимых заболеваний.

В последние годы проблемами стали его исследования и исследования его учеников по эпидемиологии социально-значимых микст-инфекций, в том числе туберкулеза, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов. Им разработаны основы эпидемиологического изучения микст-патологии. В настоящее время вместе с сотрудниками кафедры он разрабатывает новое направление «Медицина путешественников».

В.В. Нечаев — автор и соавтор 10 монографий, многих методических рекомендаций, более 400 научных работ. Под его руководством выполнено и защищено 30 кандидатских диссертаций по эпидемиологии вирусных гепатитов, лихорадки денге, японского энцефалита, шистосомозов и других инфекций. 14 его учеников — кандидатов медицинских наук, работают во Вьетнаме, Йемене, Бурунди, Нигерии, Конго, Мадагаскаре, в Испании и Великобритании.

Свою педагогическую и научную деятельность В.В. Нечаев в течение 16 лет сочетал с работой студенческих строительных отрядов, возглавляя медицинскую и противоэпидемическую службу ленинградского объединенного отряда в Казахстане.

Профессор В.В. Нечаев был членом проблемной комиссии по преподаванию эпидемиологии в вузах Российской Федерации, является членом диссертационного совета СПбГМА им. И.И. Мечникова. Он пользуется большим авторитетом и уважением среди сотрудников академии, медицинской общественности Санкт-Петербурга и России.



РЕЦЕНЗИЯ на руководство В.А. Цинзерлинга и М.Л. Чухловиной «Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии патогенеза и диагностики» (СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. 583 с.)

Настоящее руководство вышло вторым, существенно дополненным изданием. Первое издание вышло в 2005 г. и очень быстро разошлось. Особенностью данного руководства является его клинико-морфологический характер. Несмотря на обширный список литературы (во втором издании он существенно расширен) книга основана, прежде всего, на обобщении собственных исследований авторов. В частности, патологоанатомом профессором В.А. Цинзерлингом опубликовано более 30 статей, касающихся инфекционных поражений ЦНС у плодов, детей, взрослых и экспериментальных животных (в книге приводятся результаты 6 больших комплексных экспериментальных исследований). Важно отметить, что работы, выполненные более десятилетия тому назад, сохраняют свою актуальность и доказательность. Приводятся также данные, полученные в течение последнего года. Неврологом профессором М.Л. Чухловиной также опубликованы многочисленные статьи и книги по тематике данного руководства. В качестве соавторов отдельных глав привлечены 10 специалистов разного профиля, работавших совместно с В.А. Цинзерлингом.

Руководство содержит 116 оригинальных рисунков, большей частью микрофотографий, а также электроннограммы, макроскопические снимки, компьютерные томограммы, единичные графики. К сожалению, условия издания не позволили привести цветные снимки, но качество рисунков высокое, за малым исключением, они иллюстрируют как типовые патологические процессы, так и редчайшие наблюдения. Фактические материалы авторов приведены в 53 таблицах, что существенно повышает убедительность выводов. В необходимых случаях проведена статистическая обработка. По большинству разбираемых нозологических форм приведены подробные или более краткие примеры из собственной как клинической, так и патологоанатомической практики авторов. Разбираются как типичные, так и крайне сложные для диагностики наблюдения. Единственный аспект, который авторы старались избежать — рекомендации по лечению, что, принимая во внимание постоянно появляющиеся новые препараты, вполне оправданно.

Руководство включает 12 глав: эпидемиология и этиология инфекционных поражений головного мозга; особенности патогенеза инфекционных поражений головного мозга; принципы лабораторной диагностики инфекционных поражений головного мозга; перинатальные инфекционные поражения головного мозга; острые гнойные нейроинфекции; поражения головного мозга при генерализованных бактериальных инфекциях; острые вирусные ней-

роинфекции; поражения головного мозга при генерализованных вирусных и близких к ним инфекциях, поражения нервной системы, вызванные некоторыми грибами; поражения головного мозга, вызванные некоторыми простейшими и гельминтами; поражения ЦНС при ВИЧ-инфекции; медленные нейроинфекции; проблемы нейроинфекций смешанной этиологии. Большинство глав содержит дополнительную рубрификацию (до трёх порядков).

Таким образом, рецензируемое руководство охватывает практически все возможные варианты инфекционных поражений нервной системы, при этом основное внимание уделено поражением головного мозга. Отсутствуют лишь сведения о не встречающихся в нашей стране энцефалитах, характерных для тропического климата. Наиболее полно представлены те нозологические формы, в отношении которых у авторов есть значительный личный опыт. Аналогичные обобщающие работы рецензенту неизвестны. Следует заметить, что в публикациях невропатологов (нейрогистологов) вопросы инфекционной патологии почти не рассматриваются, а немногочисленные патологи (патологоанатомы), занимающиеся инфекционной патологией, так же подробно поражения нервной системы не описывают. Инфекционисты также сравнительно редко изучают и анализируют неврологические аспекты инфекционных заболеваний.

К числу наиболее оригинальных разделов, содержащих информацию, отсутствующую в отечественных и зарубежных источниках, следует отнести: перинатальные энцефалиты, изученные в связи с плацентитами; внутриутробные поражения головного мозга, обусловленные микоплазмами, поражения головного мозга, вызванные хламидиями, в том числе как осложнения черепно-мозговой травмы, различные варианты поражения головного мозга, вызванные вирусами из группы герпеса. Для рецензента особое значение приобретают поражения головного мозга при генерализованных инфекциях, следует отметить, что они изучены недостаточно. Весьма важны, оригинальны и убедительны данные о поражениях головного мозга при гриппе, криптококкозе, ВИЧ-инфекции. Смешанные нейроинфекции также никем более в мировой литературе подробно не изучались. Приведены доказательства существования хронических изолированных поражений головного мозга респираторными вирусами. Весьма интересны и впервые обобщенные на русском языке данные об особенностях защитных механизмов и воспаления в пределах ЦНС. Исключительно важны сведения о потере нейтрофилами за гематоэнцефалическим барьером бактерицидных свойств и о местной продукции антител. Авторы постарались собрать как официально опубликованные, так и собственные статистические данные о заболеваемости и смертности, связанной с инфекционными поражениями ЦНС. Нельзя не отметить, что эти сведения весьма неполные.

В соответствующих разделах руководства обосновываются современные подходы к прижизненной и посмертной диагностике инфекционных поражений ЦНС и даются конкретные рекомендации по её осуществлению. Обсуждаются подходы к оптимальной формулировке прижизненного и посмертного диагноза. Предлагаются подходы для оптимизации существующих классификаций.

В заключении, наряду с обобщением особенностей инфекционных поражений ЦНС, формулируются вопросы, требующие дальнейшего изучения. Очень важен тезис, что в основе многих болезней, традиционно рассматриваемых как неинфекционные, могут лежать поражения, вызванные биологическими возбудителями.

Руководство написано литературным языком, хорошо отредактировано и содержит минимальное количество опечаток и неточностей. Список литературы хотя и не является исчерпывающим, но содержит все основные источники как прежних, так и особенно последних лет. В качестве не принципиального замечания можно заметить, что в основном списке литературы названия статей не

приводятся, в то время как в дополнительном (преимущественно работы последних лет) они есть.

Все сказанное позволяет весьма высоко оценить рецензируемое руководство и рекомендовать его как практическим врачам различного профиля (патологоанатомам, судебно-медицинским экспертам, неврологам, инфекционистам, терапевтам, педиатрам, неонатологам), так и преподавателям и научным работникам. Особо следует отметить, что приводимые материалы могут быть весьма полезны не только ограниченному кругу патологоанатомов, вскрывающих умерших в отделениях нейротрофического профиля, но всем проводящим взрослые, детские и перинатальные аутопсии и исследующим операционный материал из головного мозга. Данное руководство может быть с успехом использовано и при первичной (в клинической ординатуре), и при текущей профессиональной подготовке по вышеперечисленным специальностям.

Заведующая отделением экспериментальной терапии вирусных гепатитов ФГБУ «НИИ гриппа» Минздравсоцразвития России г.м.н. профессор Е.В. Эсауленко

7 декабря 2011 г. в возрасте 77 лет ушла из жизни кандидат медицинских наук старший научный сотрудник **Галина Григорьевна Тарасова**, бывший ученый секретарь Научно-исследовательского института детских инфекций.

Она родилась 15 октября 1934 г. в Ленинграде, в семье служащих. До августа 1942 г. находилась в блокированном городе и только потом была эвакуирована в Барнаул. Возвратилась в Ленинград в 1944 г. С 1946 по 1949 г. вместе с родителями жила в Германии (г. Македбург) по месту службы отца. В 1952 г. поступила в Ленинградский педиатрический институт, который с отличием окончила в 1958 г. Работала участковым педиатром и инспектором по яслям Выборгского райздравотдела.

В декабре 1960 г. поступила в клиническую ординатуру при НИИ детских инфекций и с тех пор около 50 лет ее жизнь была постоянно связана с этим учреждением. После окончания клинической ординатуры она была оставлена в институте на должности младшего научного сотрудника, в 1963–1966 гг. обучалась в аспирантуре, а затем работала младшим научным сотрудником отдела вирусных гепатитов.

В 1968 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые показатели жирового обмена при инфекционном гепатите у детей в условиях стационара и санаторно-даспансерного наблюдения».

В 1972 г. стала старшим научным сотрудником организационно-методического отдела, назначена ученым секретарем республиканской проблемной комиссии «Детские инфекции» МЗ РСФСР, занималась

координацией научных исследований в профильных НИИ и на кафедрах медицинских вузов, разрабатывала текущие и перспективные планы, рекомендации по заказной тематике, по внедрению результатов научных разработок в практику здравоохранения.

В 1984 г. ей присвоено ученое звание «старший научный сотрудник», а в 1991 г. ее назначили руководителем отдела планирования и координации научных исследований. 24 сентября 1992 г. Ученым советом НИИ детских инфекций единогласно избрана ученым секретарем института и оставалась в этой должности до декабря 2008 г. (16 лет).

Награждена двумя медалями: «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина» и «Ветеран труда».

Фундаментальная клиническая подготовка, большой опыт научной и организационной работы, незаурядные личные качества позволяли Галине Григорьевне блестяще справляться с многоплановыми обязанностями ученого секретаря института, совмещать их с деятельностью ученого секретаря Республиканской проблемной комиссии, одной из основных фигур в организации научной деятельности по инфекционным болезням у детей в Российской Федерации. Она всегда была в центре событий, происходивших в институте, своими профессионализмом, инициативностью и активностью способствовала успешному решению задач, стоявших перед коллективом. Память о Галине Григорьевне Тарасовой надолго сохранится в сердцах всех людей, знавших ее.

1 и 2 декабря 2011 г. в гостиничном комплексе «Холидей Инн Московские ворота» состоялась **Юбилейная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни: проблемы, достижения и перспективы»**, посвященная 115-летию первой в России кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Дата конференции была выбрана неслучайно: с 1988 г. именно 1 декабря отмечается Всемирный день борьбы со СПИДом. В этот день кафедра инфекционных болезней Военно-медицинской академии в течение многих лет проводит ежегодные научно-практические конференции, ставшие доброй традицией и объединившие профессионалов в области инфекционной медицины. В настоящем форуме приняли участие около 300 инфекционистов и врачей других специальностей, сталкивающихся с проблемами инфекций и занимающихся лечением таких болезней из различных регионов России и других стран (Республика Беларусь, Украина, Республика Узбекистан, Казахстан, Литва, Латвия).

В течение первого дня конференции рассмотрены актуальные вопросы современной инфектологии (грипп и ОРЗ, кишечные инфекции, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция и СПИД). Во второй день работы конференции были обсуждены и согласованы совместные действия по изучению и борьбе с инфекциями центральной нервной системы, паразитарными болезнями, инфекциями, характеризующимися тяжелым течением.

Этот научный форум — важное событие не только для врачей-инфекционистов, но и для всех специалистов, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой заболеваний инфекционного профиля (эпидемиологов, микробиологов, паразитологов, дерматовенерологов, терапевтов, хирургов и др.). На сегодняшний день практически не осталось заболеваний человека, в развитии которых не участвовал бы какой-нибудь микроорганизм. Инфекции объединяют специалистов в самых разных областях медицины — от гастроэнтерологии до нервных болезней и кардиологии. Регулярно возникающие эпидемические вспышки, эпидемии и пандемии (свиной грипп 2009 — 2010 гг., например) не позволяют надеяться на то, что человечество сумеет победить абсолютно все «плохие» микробы. Эйфория от успехов вакцинопрофилактики сменилась отчетливым пониманием, что, несмотря на пройденный длинный путь изучения взаимодействия микроорганизмов и организма человека, все еще остается огромное количество белых пятен, требующих методичного

вдумчивого изучения этих проблем. Этим и другим вопросам были посвящены доклады инфекционистов, принявших участие в конференции.

Открыли конференцию всемирно известные ученые: академик РАМН профессор В.И. Покровский, академик РАМН профессор Ю.В. Лобзин, академик РАМН профессор Г.А. Софронов, академик РАМН профессор В.П. Сергиев, член-корреспондент РАМН профессор В.И. Мазуров, член-корреспондент РАМН профессор А.Б. Жибрун и др.

В работе конференции приняли участие четыре начальника кафедры, возглавлявшие ее в различные периоды: профессор Константин Сергеевич Иванов, академик РАМН профессор Юрий Владимирович Лобзин, доцент Валерий Михайлович Волжанин и профессор Константин Валерьевич Жданов. Доклады каждого из руководителей охватывали тот или иной период деятельности кафедры, отражали особенности разных этапов становления большого кафедрального коллектива. Кафедра является уникальной по многим причинам: тут и богатейшая история, и то, что она стала первой в нашей стране, а на протяжении 20 лет еще и была единственной. Основателем кафедры был выдающийся отечественный клиницист, терапевт Сергей Петрович Боткин.

Первая в России кафедра инфекционных болезней, имеющая замечательные традиции и достижения, по праву представляет блестящую плеяду отечественных исследователей и практиков военной инфектологии, не только прославивших Военно-медицинскую академию, но и внесших огромный вклад в развитие науки об инфекционных болезнях и создание эффективной системы лечения и профилактики этих заболеваний. Кафедра сегодня находится на передовом рубеже борьбы с инфекционными болезнями человека. Кафедральный коллектив насчитывает 14 докторов медицинских наук и 28 кандидатов медицинских наук. На кафедре преподают вопросы не только инфекционных болезней, но и медицинской паразитологии и тропических заболеваний. По случаю 115-летнего юбилея кафедры в Театре им. В.Ф. Комиссаржевской прошел торжественный вечер, собравший коллег, друзей, выпускников. Чествуя ветеранов, начальник кафедры инфекционных болезней ВМедА — Главный инфекционист МО РФ профессор К.В. Жданов отметил преемственность поколений как одну из важнейших традиций Академии и поздравил всех присутствующих торжественными словами: «Да здравствует Академия, которая была, есть и будет!»

Подготовил С.М. Захаренко

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

Линденбратен, А.Л. Опыт использования процессуального подхода к оценке качества медицинской помощи / А.Л. Линденбратен // 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