

Иркутский государственный медицинский университет
Монгольский государственный медицинский университет
Красноярская государственная медицинская академия
Бурятский государственный университет
Ассоциация инфекционистов Иркутской области

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Специальный выпуск

Материалы Всероссийской научно-практической
конференции с международным участием
«Актуальные вопросы инфекционной патологии»,
посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней
Иркутского государственного медицинского университета,
27-28 ноября 2008 г., Иркутск

№7
ноябрь
2008
ТОМ 82

Редакционная коллегия:

Главный редактор А.А. Майборода

Заместители гл. редактора А.В. Щербатых
Ю.В. Зобнин
А.Н. Калягин

Члены редколлегии: М.Д. Благодатский
А.Д. Ботвинкин
Ю.Н. Быков
Г.М. Гайдаров
Л.П. Игнатъева
В.Г. Лалетин
И.В. Малов
С.Б. Пинский
Л.А. Решетник
М.Ф. Савченков
Л.А. Усов

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

Оргкомитет конференции:

Председатель – И.В. Малов, зам. председателя К.А. Аитов
Члены оргкомитета: М.Т. Абашов, И.Ц. Бальжинимаева,
В.А. Борисов, Н.К. Боброва, Т.М. Бурданова,
А.Н. Калягин, Ю.К. Плотникова, А.К. Тарбеев,
В.А. Хабудаев, Н.Л. Шарифулина (ответств. секретарь)

Научно-практический рецензируемый журнал
Восемь номеров в год
Издаётся с 1994 года
Иркутск

Irkutsk State Medical University, Russia
 Mongolian State Medical University, Ulaan Bator, Mongolia
 Krasnoyarsk State Medical Academy, Russia
 Buryat State University, Ulan-Ude, Russia
 Association of Infectious Diseases Specialists of Irkutsk Region, Irkutsk, Russia

SIBIRSKIJ MEDICINSKIJ ZOURNAL

Number special

International Scientific & Practical Conference

«Actual Questions of Infectious Diseases»

November, 27-28, 2008, Irkutsk, Russia

№7
November
2008
vol. 82

Editorial board:

Editor-in-chief	A.A. Majboroda
Deputies editor-in-chief	A.V. Shcherbatikh U.V. Zobnin A.N. Kalyagin
Members editorial board:	M.D. Blagodatsky A.D. Botvinkin Y.N. Bykov G.M. Gajdarov L.P. Ignatieva V.G. Laletin I.V. Malov S.B. Pinsky L.A. Reshetnik M.F. Savchenkov L.A. Usov
Executive secretary:	S.I. Gorshunova

Organizing Committee of Conference:

Chairman - I.V. Malov, deputy chairman - K.A. Aitov
 Members of Organizing Committee: M.T. Abashov,
 I.Z. Balzhinimaeva, V.A. Borisov, N.K. Bobrova,
 T.M. Burdanova, A.N. Kalyagin, Y.K. Plotnikova,
 A.K. Tarbeev, V.A. Khabudaev,
 N.L. Sharifulina (executive secretary)

The Scientific & Practical Journal
Year first published 1994
Irkutsk

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Бальжинимаева И.Ц., Аитов К.А. Сравнительная эпидемиология клещевого риккетсиоза в условиях природных очагов Сибири	5
Шпилева Т.И., Куропатенко М.В., Тихомирова О.В. Распространённость токсокароза и его особенности у беременных	8
Годвалов А.П., Быкова Л.П., Ожгибесов Г.П. Значение грибов рода <i>Candida</i> при воспалительных заболеваниях дыхательных путей	10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аракелян Р.С., Ковтунов А.И., Быков В.П., Шаталин В.А., Аракельян Е.М. Эпидемиолого-эпизоотологические особенности трёхчленной системы дирофиляриоза (собака — комар — человек) на территории Астраханской области	13
Ямпилова И.Г., Бальжинимаева И.Ц., Аитов К.А., Гармаева Д.Р. Состояние системы гемостаза у больных клещевым риккетсиозом	18
Бедарева Т.Ю., Попонникова Т.В., Вахрамеева Т.Н. Изменения цитокинового статуса и уровня антимикробных пептидов при клещевых нейроинфекциях у детей	22
Вахрамеева Т.Н., Попонникова Т.В., Вивин Г.В., Бедарева Т.Ю. Состояние кислород зависимой функциональной активности лейкоцитов периферической крови и регуляторных свойств дефензинов при различных клинических формах клещевых инфекций	25
Галиева Г.Ю., Попонникова Т.В., Вавин Г.В. Нейроспецифическая енолаза и белок NS-100 как возможные маркёры поражения нервной системы при острых клещевых нейроинфекциях у детей	29
Ильмухина Л.В., Киселёва Л.М. Функциональное состояние вегетативной нервной системы при хроническом вирусном гепатите В	32
Киселева Л.М., Иглина М.А. Экспрессия антигена ВИЧ в цервикальной слизи как показатель степени риска интранатального заражения плода	35
Леванов Л.Н., Матвеев Л.Э., Юн Т.Э., Лебедев Л.Р., Швалов А.Н., Байков И.К., Матвеева В.А., Рихтер В.А., Тикунова Н.В. Однопочечное антитело против гликопротеина Е вируса клещевого энцефалита	38
Шпынов С.Н., Арсеньева И.В., Гранитов В.М., Рудаков Н.В. Клещевой риккетсиоз в Алтайском крае: эпидемиологические аспекты, молекулярно-биологическая верификация	43
Калягин А.Н. Возможности предупреждения декомпенсации хронической сердечной недостаточности за счёт применения вакцин против возбудителей респираторных инфекций	46
Меледина И.В., Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Соловьева И.Г., Старостина Н.М. Функциональное состояние иммунной и нервной систем у пациентов с инфекцией вирусом простого герпеса различной степени тяжести	49
Пиневич О.С., Сухих А.С., Зинчук С.Ф. Использование люциферазного теста при оценке эндотоксемии в остром периоде клещевых нейроинфекций	55
Васильев В.В., Кутарева М.Н. Прогноз нарушений репродуктивной функции у женщин, больных хроническим токсоплазмозом	59
Куропатенко М.В., Азамова З.Ш., Шпилева Т.И. Влияние паразитарных заболеваний на иммунный статус в период беременности	62
Павелкина В.Ф., Щипакина С.В. Интоксикационный синдром у больных повторными ангинами и пути его коррекции	64
Набиев У.П., Умарова А.А., Арипова Т.У., Петрова Т.А., Ходжаева А.Ш., Каримова Л.В. Иммунологические нарушения и уровень антител к различным тканям организма при хроническом вирусном гепатите С	69
Веревищikov В.К., Боргузов В.М. Клиническая характеристика терминальной стадии ВИЧ-инфекции с летальным исходом	70
Чобанов Р.Э., Мамедов Р.М. Парадонтальные карманы как биотопы накопления и жизнедеятельности <i>Helicobacter pylori</i>	72

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Лобзин Ю.В., Захаренко С.М. Анализ врачебных предпочтений при выборе антимикробных препаратов для лечения острых кишечных инфекций	74
Баянова Т.А., Тютрина В.Д., Сизых Е.В., Бренева Н.В., Михлина Ю.Ю., Углова А.Г., Бородина В.В., Нурсаянова Л.П., Борисов В.А., Ботвинкин А.Д. ВИЧ-инфицированные пациенты в лечебно-профилактических учреждениях г. Иркутска	78
Боднев С.А., Тикунов А.Ю., Жираковская Е.В., Юн Т.Э., Никифорова Н.А., Корсакова Т.Г., Клемешева В.В., Тикунова Н.В. Распространённость норовирусов среди детей раннего возраста в г. Новосибирске в 2007 г.	81
Парыгина О.Н., Обухова Т.М. Внутрибольничная заболеваемость в отделениях второго этапа выхаживания новорожденных	83
Шарифулина Н.Л., Аитов К.А. Анализ смертности от ВИЧ-инфекции в стадии СПИД в Иркутской области в 2007 г.	85

Буряк М.В., Малышева Н.С. Роль эколого-паразитологического мониторинга в снижении циркуляции описторхозной инвазии на территории Курской области	88
Ткаченко Л.И., Санникова И.В. Проблема парентеральных вирусных гепатитов в Ставропольском крае	89

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Аванесян А.В. Козеволюционные аспекты проблемы взаимоотношений паразита и хозяина в изолированных регионах	92
Жолдошев С.Т. Клинико-эпидемиологические аспекты кожной формы сибирской язвы в Кыргызстане	95
Комиленко И.В., Айдинов Г.Т., Швагер М.М., Гайбарян К.С., Бабин М.А. Градации территории Ростовской области по уровням риска заболеваемости людей крымской геморрагической лихорадкой	96
Таджиев Б.М. Некоторые особенности циркуляции генотипов HBV в Узбекистане	98
Арсеньева И.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика сибирского клещевого тифа в Алтайском крае	99
Баловнева Я.В., Белозёров Е.С., Болехан В.Н. Факторы, определяющие распространение в молодёжной среде инфекций, передающихся половым путём	103
Намазов Н.Дж. Фауна и видовой состав кровососущих комаров (<i>Diptera, Culicidae</i>) в юго-восточной части Азербайджанской Республики (в частности Сальяновской равнины) и проблема малярии	105
Чумаченко Т.А. Корь: оценка групп риска	107
Бабин М.А., Кормиенко И.В., Нелюбова Т.М. Крымская геморрагическая лихорадка и лихорадка Ку в Сальском районе Ростовской области	110
Утепбергенова Г.А., Медетов Ж.Б., Мамыкова Х.У., Аяпбергенова Г.С. Распространённость зоонозного кожного лейшманиоза в Южном Казахстане	112
Горбунова М.Г., Жираковская Е.В., Тикунова Н.В., Стасенко В.Л., Вайтович М.А., Тикунов А.Ю., Миленина В.М., Логиновских Н.В. Характеристика эпидемиологического процесса ротавирусной инфекции на территории Омской области в 1993-2007 годах	113
Белозёров Е.С., Киселева Л.М., Макаров М.А., Игнатъев С.Б. Индуцированные радиацией факторы, определяющие высокую инфекционную заболеваемость	117
Ешимов А.Е., Сапарбеков М.К. Выявление инфекций, передаваемых половым путём, среди различных групп лиц, содержащихся в уголовно-исполнительной системе	119
Сеидова Г.М. Характеристика контаминации микотоксинами фруктовых соков и варенья, производящихся в Азербайджане	121
Миноранская Н.С., Андропова Н.В., Миноранская Е.И. Особенности клинического течения иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае	123

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Коваленко А.Н., Рахманов М.И., Волжанин В.М. Терапия современного брюшного тифа	125
Попова Л.Д., Иванова С.Ф., Чеснокова М.Г. Нозокомиальные инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии областной клинической больницы	128
Егембердиева Р.А., Шерметова М.Б. Описание подтверждённого и вероятных случаев крымской конго-геморрагической лихорадки в Туркестанском районе Южно-Казахстанской области в 2007 году	131
Тикунов А.Ю., Жираковская Е.В., Боднев С.А., Юн Т.Э., Клемешева В.В., Никифорова Н.А., Корсакова Т.Г., Тикунова Н.В. Исследование астровирусной инфекции у детей раннего возраста в г. Новосибирске в 2006 году	133
Умарова А.А. Вирусологическая характеристика больных диффузными поражениями печени и гепатоцеллюлярным раком	136
Агаева Н.А. Провоспалительные цитокины у больных хроническим тонзиллитом с актиномикотической этиологией	138

ПЕДАГОГИКА

Буланьков Ю.И., Васильев В.В., Орлова Е.С. Повышение уровня знаний медицинских работников — актуальное направление противодействия ВИЧ-инфекции	140
---	-----

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Малов И.В., Аитов К.А. Скородумов Алексей Михайлович — организатор и руководитель кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета (к 120-летию со дня рождения)	143
Аитов К.А. Кафедре инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета — 85 лет	145

ЛЕКЦИИ

Усков А.Н., Байгеленов К.Д., Бургасова О.А., Гринченко Н.Е. Современные представления о диагностике клещевых инфекций	148
---	-----

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БАЛЬЖИНИМАЕВА И.Ц., АИТОВ К.А. — 2008

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КЛЕЩЕВОГО РИККЕТСИОЗА В УСЛОВИЯХ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ СИБИРИ

И.Ц. Бальжинимаева, К.А. Аитов
(Иркутский государственный медицинский университет)

Резюме. В обзоре литературы рассматривается современная эпидемиологическая ситуация по клещевому риккетсиозу в природных очагах на территории Российской Федерации. Особое внимание уделено эпидемиологии клещевого риккетсиоза в Сибири.

Ключевые слова: клещевой риккетсиоз, эпидемиология, Восточная Сибирь.

COMPARATIVE EPIDEMIOLOGY OF TICK-BORNE RICKETTSIOSIS IN CONDITIONS OF NATURAL FOCI OF SIBERIA

I.Ts. Balzhinimaeva, K.A. Aitov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. In the review of the literature is considered the modern condition of an epidemiological situation on tick-borne rickettsiosis of North Asia in the natural centers in territory of the Russian Federation. The special attention is given to epidemiology of tick-borne rickettsiosis of North Asia in Siberia.

Key words: tick-borne rickettsiosis, epidemiology, East-Siberia.

Клещевой риккетсиоз (синонимы: клещевой риккетсиоз Сибири, клещевой сыпной тиф Северной Азии, приморский клещевой риккетсиоз, клещевая лихорадка Северной Азии, сибирский клещевой сыпной тиф, дальневосточная сыпная клещевая лихорадка, восточный сыпной тиф Азии; *rickettsiosis sibirica*, *ixodo-rickettsiosis asiatica* — лат.; *sibirian tick typhus*, *tick-borne rickettsiosis of North Asia* — англ.) (КР), вызываемый *Rickettsia sibirica* — природно-очаговая облигатно-трансмиссивная инфекция из группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ), природные очаги которой распространены преимущественно для регионов Сибири и Дальнего Востока.

Заболеваемость зарегистрирована на 16 административных территориях юга Сибири и Дальнего Востока. С начала регистрации КР в 1936 г. по 2003 г. в России выявлено более 61 тыс. случаев данной инфекции [29]. За более чем 65-летнюю историю изучения КР неоднократно отмечались периоды с различной эпидемиологической активностью очагов, свидетельствующие о цикличности эпизоотического процесса. С 1979 г. наблюдается непрекращающийся рост заболеваемости с ростом показателей в 10 раз, преимущественно для регионов Сибири и Дальнего Востока [4, 17, 18].

КР впервые выявлен в России в 1934-1935 гг. на Дальнем Востоке в Хабаровском и Приморском краях — Е.И. Миллем, Н.И. Антоновым, А.Г. Найгштатом [8]. В дальнейшем заболевание было выявлено во многих районах Сибири, Средней Азии, а также в Монголии, Китае и Пакистане. Многими учеными [1, 7-9, 12, 22, 24] проведена большая работа по изучению клещевого сыпного тифа: установлены его риккетсиозная этиология, природная очаговость, описана клиника и разработаны методы лечения.

Показатель заболеваемости КР в РФ в 1979 г. на 100 тыс. населения был равен 0,2, в 1994 г. — 1,5.

Показатели заболеваемости за период с 1993 г. по 2002 г. составляли в Западно-Сибирском регионе — 9,0, в Дальневосточном — 7,6, в Восточно-Сибирском — 6,1 на 100 тыс. населения. В 2001 г. было зарегистрировано наибольшее количество случаев КР (3460), из них на Западную Сибирь приходится 64,7%, на Восточную Сибирь — 21,8%, на Дальний Восток — 13,5%. Алтайский и Красноярский края имеют наиболее высокие показатели в стране, обусловив примерно 80% случаев КР. В Западной Сибири высокие показатели заболеваемости отмечают в Республике Алтай и Алтайском крае (более 50,0 на 100 тыс. населения). В Восточно-Сибирском регионе показатели заболеваемости от 21,0 до 55,0 отмечали в республиках Хакасия, Тыва и Усть-Ордынском Бурятском Автономном Округе (УОБАО). В Дальневосточном регионе максимальные показатели заболеваемости отмечали в Хабаровском и Приморском краях (более 10,0) [17, 18, 21].

При трансмиссивных природноочаговых инфекциях эпидемический процесс представляет собой взаимодействие популяции возбудителя с населением, реализуемое специфическими переносчиками [31, 32]. Переносчиками *R. sibirica* по эпидемическим проявлениям служат разные виды иксодовых клещей, что влияет на динамику заболеваемости [8, 11, 15]. В качестве хозяев возбудителей КР наибольшее значение имеют клещи подрода *Serdjukovia* рода *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. marginatus*, *D. silvarum*) и *Haemophysalis* (*H. concinna*) [17, 18]. В литературе имеются данные об инфицировании *D. nuttalli* и *H. concinna* не только *R. sibirica*, но и вирусом клещевого энцефалита (КЭ), что свидетельствует о совпадении очагов КР и КЭ [22, 23, 26]. Совпадение нозоареала вирусных и риккетсиозных инфекций обуславливает инфицирование клещей одновременно различными возбудителями [3]. Нозоарейл КР делится на экологические и эпидемиологические характеристики

[31]. К экологическим характеристикам относятся: тип паразитарной системы, типология природных очагов, особенности ландшафтов. К эпидемиологическим характеристикам относятся: степень риска заражения населения КР, уровень заболеваемости КР, цикличность, особенности сезонной динамики заболевания, продолжительность эпидемического сезона [19, 25].

Преобладание в структуре заболевших городских или сельских жителей объясняется как природными, так и социальными факторами. В последние десятилетия контакты городских жителей с природой значительно возросли. Это наряду с изменением границ природных очагов привело к увеличению заболеваемости горожан болезнями с природной очаговостью [6]. Это, прежде всего, связано с частым контактом горожан с лесом, среди которых немало лиц старших возрастных групп, которые занимаются сбором съедобных лесных дикорастущих растений [1]. Доля городских жителей при КР в 1994г. составил: в Западной Сибири — 29,1%, в Восточной Сибири — 43%, на Дальнем Востоке — 71%.

Анализ заболеваемости КР, по литературным данным, показал, что **Алтайский** край характеризуется наиболее высокими показателями заболеваемости КР. По данным официальной регистрации за 2001г. здесь выявлено 59% случаев КР в стране. За период 1942 — 2002 гг. зарегистрирован 25151 случай этой инфекции, из них 12970 (51,6%) случаев — за последнее десятилетие (1993–2002гг.) [17]. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в северной части Горного Алтая — 314,5 и в Центральном Алтае — 340,9 на 100 тыс. населения [21]. Во много раз ниже — в Западном Алтае — 61,0 и Юго-Восточном — 39,8 на 100 тыс. населения. По литературным данным в природных очагах Алтайского края эпидемический сезон КР начинается на 1-2 декады раньше, чем в очагах этого же типа в Восточной Сибири, что объясняется более теплым климатом на Алтае [5, 21, 29].

Клещевой сыпной тиф Северной Азии, впервые выявленный в 1938 г. в **Красноярском крае**, регистрируется здесь по настоящее время: 4-17,5 на 100 тыс. населения. М.С. Шайман и соавт. [28] собирали материалы по эпидемиологии КР в Красноярском крае за 1936-1967 годы. Ими отмечено, что за это время в крае зарегистрировано 10634 больных и установлена преимущественная заболеваемость детей до 16 лет (61,3%), причем большая доля приходится на сельских детей. По мнению авторов, контакты детей с клещами более обыденны и часты, что обуславливает высокий уровень заболеваемости именно среди детей.

В последние годы выявлены и изучены очаги КР в Сузунском районе **Новосибирской** и Сладковском районе **Тюменской области** [20]. Н.В.Рудаков и соавт. [19] установили существование в Сузунском районе Новосибирской области ранее не выявленных очагов КР, эпидемическое проявление которых отмечается с 1987 г. В местах заражения людей абсолютно преобладали клещи *D. silvarum*, чем объясняется весенне-осенняя сезонность заболеваний.

В **Иркутской области** также как и на других территориях Восточной и Западной Сибири регистрируется рост числа случаев КР. В трудах многих исследователей Иркутской области [1, 10, 24,

27] освещены особенности эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения КР. По области наибольший показатель на 100 тыс. населения приходится на 2001 год (показатель 4,5; абсолютный показатель — 120 случаев КР [2]. По г. Иркутску в 2001 году данный показатель был почти в 2,5 раза ниже, чем по области и составил — 1,8 [1]. Самые высокие показатели заболеваемости КР зарегистрированы на территории УОБАО — 37,1 на 100 тыс. населения [2]. Высокая заболеваемость на территории УОБАО обеспечивается, главным образом, за счет двух районов: Эхирит-Булагатского и Баяндаевского [1, 27].

Природные очаги КР располагаются на значительной территории **Республики Бурятия**. Первые случаи КР в Республике Бурятия были диагностированы Е.Д. Петряевым (1946) в окрестностях г. Улан-Удэ, г. Наушки и с. Тарбагатая. Официальная регистрация началась с 1950 года. Сотрудниками экспедиции Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи в 1961-1962гг. выявлены природные очаги клещевого риккетсиоза Азии на территории Баргузинского, Джидинского и Кабанского районов [16]. В результате исследования эпидемически активных очагов КР на территории Республики Бурятия [11, 14] выделили три основных типа очаговых территорий, реально опасных по клещевому риккетсиозу.

Территория с высокой степенью опасности — это преимущественно горные степи с преобладанием эпидемически значимого переносчика — клеща *D. nuttalli*. Территория характеризуется высокой степенью интенсивности эпидемического процесса (ежегодно 15% населения контактирует с возбудителями риккетсиоза).

Территория со средней степенью опасности — это преимущественно горные лесостепи с преобладанием эпидемически значимого переносчика — *D. silvarum*. Территория характеризуется средней степенью интенсивности эпидемического процесса (ежегодно 7% населения контактирует с возбудителем риккетсиоза).

Территория с низкой степенью опасности — это нижний горно-таежный пояс с интразональным включением остепненных участков, с наличием эпидемически значимого переносчика — *D. silvarum*. Территория характеризуется низкой степенью интенсивности эпидемического процесса (ежегодно только 2% населения контактирует с возбудителем риккетсиоза).

На территории Республики Бурятия типичные моновекторные очаги выявлены в Баргузинском котловине и Селенгинской степи. Сезонная динамика заболеваемости в очагах моновекторного типа характеризовалась преобладанием случаев в мае (66,0%), индекс сезонности — 6,79. Дети до 15 лет составляли 36,6% от общего числа заболевших, а лица наиболее работоспособного возраста (21-50)— 40,8%. Наиболее пораженными из всех профессиональных групп являлись работники сельского хозяйства (28,9%). Среди мужчин заболеваемость отмечена в 1,6 раз чаще, чем среди женщин, что, по-видимому, можно объяснить их большим контактом с природными очагами КР [29, 31, 33]. За последние 10 лет (1998-2007 гг.) в Республике Бурятия относительно высокая заболеваемость отмечена в 2007 году, когда показатели заболеваемости на 100 тыс. населения по республике и по

г. Улан-Удэ составляли 5,8 и 4,4 соответственно. Таким образом, заболеваемость КР по Республике медленно, но неуклонно растет.

Анализ литературных данных указывает, что эпидемиологическая ситуация в России, особенно для регионов Сибири остается неблагоприятной по КР. В этом плане особый интерес представляет регион Восточной Сибири и Дальнего Востока, где расположены крупнейшие очаги этой инфекции. Ни в одном регионе России не отмечается столь высокой заболеваемости населения КР. К настоя-

щему времени не вызывает сомнения, что идет тенденция к резкому повышению уровня заболеваемости населения, отмечаемая в первой половине 90-х годов и свидетельствует о возрастании эпидемиологического значения этой инфекции. Кроме того, появились данные о выделении из клещей на территории Сибири новых видов патогенных риккетсий, что требует дальнейшего изучения этиологии, клинико-патогенетических аспектов, особенностей диагностики и лечения клещевого риккетсиоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аитов К.А. Природно-очаговые трансмиссивные клещевые инфекции Прибайкалья: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2005. — 49 с.
2. Аитов К.А. Характеристика клещевого риккетсиоза Азии в природном очаге Иркутской области. // Журн. инфек. патологии. — 2004. — Т.11. — №3-4. — С. 28-36.
3. Аитов К.А., Борисов В.А. Клещевой энцефалит в Иркутской области // Журнал инфекционной патологии. — 1996. — Т.3, №1. — С.24-25.
4. Алексеев А.Н., Буренкова Л.А., Васильева И.С. и др. Функционирование очагов смешанных клещевых инфекций на территории России // Мед. паразитология — 1996. — №4. — С.9-16.
5. Веселов Ю.В., Горбунов Н.С., Оберт А.С., Винокуров Ю.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика КР в Алтайском крае. // XI Всесоюзная конф. по природной очаговости болезней. — 1984. — С. 172-174.
6. Гранитов В.М. Особенности клещевого сыпного тифа северной Азии у жителей города. // Клиническая медицина. — 1988. — Т.66. — №4. — С. 114-116.
7. Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. — М., 1972. — 496 с.
8. Киреева Р.Я. Клещевой сыпной тиф Северной Азии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Хабаровск, 1974.
9. Киреева Р.Я. Дальневосточной сыпной тиф. — Хабаровск, 1962. — 103 с.
10. Кушеверская М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого сыпного тифа Северной Азии // Проблемы краевой инфекционной патологии Восточной Сибири. Сборник научных трудов Иркутского госуд. мед. института. — 1982. — С. 80-83.
11. Липин С.И., Литвиненко Р.П., Васенин А.А., Горин О.З. Материалы к эпизоотологической характеристике различных территорий Бурятской АССР по клещевому риккетсиозу Азии. // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 1983. — С. 21-22.
12. Лобан К.М. Важнейшие риккетсиозы человека. — М., 1980. — 376с.
13. Лысковцев М.М. Клещевой риккетсиоз. — М., 1963. — 275с.
14. Леонов В.А. Прогноз эпидемически активных очагов клещевого риккетсиоза Азии на территории Забайкалья // Респ. сборник научных работ «Природно-очаговые болезни человека» — Омск, 1982. — С. 127-130.
15. Мусабаяв И.К. Руководство по риккетсиозам, геморрагическим лихорадкам и энцефалитам. — Ташкент, 1986. — 470с.
16. Петряев Е.Д. Клещевой сыпной тиф в Забайкалье. // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 1946. — №2. — С. 84-85.
17. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н. Клещевой риккетсиоз и клещевые альфа-протеобактерии в России. // Журн. инфек. патологии. — 2004. — Т.11. — №3-4. — С. 94-99.
18. Рудаков Н.В., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз. — Омск, 2001. — 120с.
19. Рудаков Н.В., Богданов Н.И. Типология природных очагов клещевого риккетсиоза. // Мед. паразит. и паразит. болезни. — 1994. — №4. — С. 42-45.
20. Рудаков Н.В. Новые данные о клещевом риккетсиозе в Новосибирской области // Мед. паразитол. и паразит. болезни. — 1990. — Т.3. — С. 54-55.
21. Решетникова Т.А., Рудаков Н.В., Самойленко И.Е. Современные представления о клещевом риккетсиозе. // Журн. инфек. патологии. — 1996. — №4. — С.64-69.
22. Сомов Г.П. Клещевой риккетсиоз в Приморском крае: Автореф. Дисс. ... докт. мед. наук. — Владивосток, 1966. — 42с.
23. Томилка Г.С., Ковальский Г.С., Старостина И.С. Клинико-эпидемиологические особенности течения и диагностики клещевого риккетсиоза Северной Азии. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунопатологии. — 1990. — №8. — С. 47-49.
24. Феоктистов Г.И. Клещевой сыпной тиф Северной Азии в Иркутской области: Автореф. Дисс. ... докт. мед. наук. — Ленинград, 1961. — 35с.
25. Фоянкова Т.А., Ястребов В.К., Шайман М.С. Эпидемиологическая активность клещевого риккетсиоза в зоне Байкало-Амурской магистрали. — Респ. сборник научн. трудов: природно-очаговые инфекции в районах народнохозяйственного освоения Сибири и Дальнего Востока. — Омск, 1983. — С. 132-138.
26. Хазова Т.Г., Ястребов В.К. Эпидемиологическое значение сочтанных природных очагов трансмиссивных инфекций в Красноярском крае // Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера: Тез. докл. науч. конф. — Новосибирск, 1998. — С. 80-81.
27. Холмогорова Г.Н. Вопросы эпидемиологии и дифференциальной диагностики природно-очаговых трансмиссивных клещевых инфекций юга Восточной Сибири: Автореф. Дисс. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2002. — 21с.
28. Шайман М.С. Материалы к эпидемиологии клещевого риккетсиоза Северной Азии в Красноярском крае за 1936-1967 гг. // Журнал микробиологии. — 1971. — №4. — С.7-11.
29. Шпынов С.Н. Эколого-эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты изучения природных очагов риккетсиозов и эрлихиозов в России: Автореф. Дисс. ... докт. мед. наук. — Омск, 2004. — 42с.
30. Ястребов В.К. Эпидемиологическое значение очагов клещевого риккетсиоза Северной Азии различного ландшафтного типа в Алтайском крае // Журнал микробиологии. — 1971. — №4. — С. 22-25.
31. Ястребов В.К. Принципы сравнительной эпидемиологии облигатно-трансмиссивных природноочаговых инфекций. // Журнал инфек. патологии. — 1996. — Т.3. — №4. — С. 77-80.
32. Ястребов В.К. Основные черты сравнительной эпидемиологии облигатно-трансмиссивных природноочаговых инфекций, переносимых иксодовыми клещами в Сибири и Дальнем Востоке // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунопатологии. — 1995. — №3. — С. 94-96.
33. Ястребов В.К., Решетникова Т.А. Особенности очагов клещевого риккетсиоза в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке // Респ. сборник науч. трудов: Природно-очаговые болезни человека. — Омск, 1986. — С. 95-99.

Адрес для переписки: 664043, Иркутск, ул. Маршала Конева, 90, д.м.н. Курбан Аитович Аитов

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТОКСОКАРОЗА И ЕГО ОСОБЕННОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ

Т.И. Шпилевая, М.В. Куропатенко, О.В. Тихомирова

(Женская консультация № 19, Санкт-Петербург; ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург; ФГУ НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург)

Резюме. В статье приводятся современные данные по распространенности токсокароза и имеющиеся в литературе данные о негативном влиянии токсокароза на состояние здоровья и иммунную систему пациента. Представляется важным прояснение роли токсокароза в нарушении течения беременности, а также сути его воздействия на иммунный статус беременной женщины. На сегодня нет однозначного мнения по воздействию токсокарозной инвазии на беременность и практически отсутствуют сведения об изменении иммунного статуса беременных женщин, страдающих токсокарозом.

Ключевые слова: токсокароз, беременные, распространенность.

THE PREVALENCE OF TOXOCARIASIS AND ITS FEATURES IN PREGNANT WOMEN

T.I. Shpilevaya, M.V. Kuropatenko, O.V. Tikhomirova

(GP № 44 Female consultation № 19, St.-Petersburg; Institute for Experimental Medicine of RAMS, St.-Petersburg; Institute of Child Infections, St.-Petersburg, Russia)

Summary. In the work modern data on prevalence of toxocariasis and data available in the literature on negative influence of toxocara on a state of health and immune system of the patient are cited. Clearing a role of toxocara in infringement of course of pregnancy, and also an essence of its influence on the immune status of the pregnant woman is obviously important. For today there is no unequivocal opinion on influence of toxocara invasion on pregnancy and practically there is no data on change of the immune status of the pregnant women suffering from toxocariasis.

Key words: toxocariasis, pregnancy, prevalence.

Паразитарные заболевания человека занимают по распространенности одно из первых мест в мире. По данным ВОЗ (2004) каждый третий житель Европы страдает тем или иным паразитозом. В последние десятилетия во многих странах отмечается увеличение частоты заболеваемости токсокарозом. В связи с этим в мире активно изучается серопораженность среди населения собачьими и кошачьими гельминтозами, паразитирующими у человека в миграционной (личиночной) стадии.

Токсокароз — паразитарное заболевание, вызываемое миграцией личинок аскарид животных семейства псовых (*T. canis*). Характеризуется длительным рецидивирующим течением и полиорганными поражениями иммунологической природы. Возбудители токсокароза относятся к типу *Nemathelminthes*, классу *Nematoda*, подотряду *Ascaridata*, семейству *Anisacidae*, роду *Toxocara*.

С 1991 г. (начало официальной регистрации) за счет совершенствования методов диагностики ежегодно увеличивается уровень заболеваемости этой инвазии. В 2000 г. заболеваемость увеличилась в 2 раза, по сравнению с 1999 г. и составила 0,8 на 100 тыс. населения. В 2004 г. показатель достиг 1,2 на 100 тыс. населения. В 2005 г. по заболеваемости токсокарозом составила 1,3 на 100 тыс. населения, а уже в 2006 г. заболеваемость увеличилась на 61,5% по сравнению с 2005 г. и составила 2,1 на 100 тыс. населения.

Одной из причин растущей распространенности токсокароза является высокая численность собак при несоблюдении правил их содержания, отсутствии мер дезинвазии экскрементов, более 8% которых заражены яйцами гельминтов [3]. Уровень распространенности токсокароза колеблется в разных регионах. Обследуют преимущественно детские группы населения. Среди детей

Санкт-Петербурга положительный титр выявлен у 9% (для сравнения — это почти в 3 раз выше частоты аппендицита). По данным О.В. Лебедевой, расчетное число больных висцеральным токсокарозом в Санкт-Петербурге в 2006 году среди детей в возрасте до 14 лет составило 184 тыс. человек, в возрастной группе старше 14 лет — 366 тысяч. Всего число больных токсокарозом может быть близким к значению 380 человек на 100 тыс. населения. Однако не все лица с положительными результатами серологических реакций на токсокароз больны им. А. Я. Лысенко считает, что число больных в разных очагах составляет 1,5% от числа серопозитивных пациентов (1996).

Токсокарозу присущ геооральный механизм передачи. Сезон заражения людей продолжается в течение всего года, однако, максимальное число заражений приходится, по-видимому, на летне-осенний период, когда число яиц в почве и контакт с нею максимальны. Человек обычно заражается через руки, овощи и фрукты, загрязненные контактированной яйцами токсокар почвой, особенно в местах выгула собак [3]. Некоторые ученые допускают также трансплацентарную и трансмаммарную передачу токсокароза от беременной или кормящей женщины к ребенку. Так, на собаках было показано, что часть личинок, сохранившихся в тканях, может продолжать миграцию в течение нескольких лет после заражения, активизируясь при беременности и лактации, может передаваться щенкам трансплацентарно и с молоком матери [2]. В то же время, исследования пуповинной крови новорожденных от серопозитивных по токсокарозу матерей показали отсутствие антитоксокарозных антител IgM класса в образцах, что свидетельствует об отсутствии трансплацентарной передачи токсокарозной инфекции [6]. Предположение

о трансплацентарной передаче личинок *T. canis* от матери к плоду опровергли M.R. Taylor и соавт. (2005). Пятьдесят две пары образцов материнской и пуповинной крови были исследованы на наличие специфических токсокарозных антител. В образцах пуповинной крови не было обнаружено никаких изотипов IgG, что свидетельствует об отсутствии трансплацентарной передачи.

Человек при токсокарозе является факультативным хозяином, в организме которого гельминт не достигает половозрелой стадии, а паразитирует на стадии личинки, что и определяет тяжесть течения болезни. Активность личинок зависит от характера ответной реакции человека на инвазию. При ослаблении защитных сил организма личинки активизируются и продолжают свою миграцию, сохраняя жизнеспособность в организме человека в течение 10 и более лет. В процессе миграции личинки травмируют ткани, вызывая геморрагии, некрозы, воспалительные изменения. В зависимости от локализации личинок в организме человека различают глазную и висцеральную форму токсокароза. Основными клиническими проявлениями болезни являются: рецидивирующая лихорадка, легочный синдром (одышка, цианоз, упорный сухой кашель), высыпания на коже, анемия, гепатомегалия, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия [4]. Температура, как правило, наблюдается в период легочных проявлений. Токсокароз может протекать в латентной форме, проявляясь только головными болями, нарушением сна, снижением аппетита.

Как было показано в подробных исследованиях, проведенных во второй половине XX века, у инвазированных беременных чаще встречаются следующие осложнения: хроническое невынашивание, самопроизвольный выкидыш, усиление и усугубление симптомов токсикоза, внутриутробная задержка развития плода, преждевременное излитие околоплодных вод и преждевременные роды. Анализ пораженности токсокарозом у женщин и мужчин с нарушением репродуктивной функции (мужское и женское бесплодие, привычное невынашивание), у женщин с отягощенным акушерским анамнезом, осложненным хроническими заболеваниями почек, представлен в работах Т.А. Гасановой (2000). По данным автора, наиболее благоприятным местом для локализации личинок токсокар в малом тазу являются гормонопродуцирующие органы (яичники и надпочечники)[1]. Токсокароз, по мнению Т.А. Гасановой, может явиться фактором риска формирования женского и мужского бесплодия, а также привести к увеличению риска рождения ребенка с клиническими признаками внутриутробной инфекции. Так, в работе M.R. Taylor и соавт. (2005) было отмечено, что в группе серопозитивных женщин 35 % имели привычное невынашивание в анамнезе, по сравнению с серонегативной по токсокарозу группой, в которой привычное невынашивание в анамнезе наблюдалось всего у 8,6% [7]. K. Reiterova, O. Tomasovicova, P. Dubinsky (2004) показали, что у 44% мышей, при инфицировании их личинкам токсокар в различные сроки гестации, произошли выкидыши [8]. В доступной литературе не обнаружено анализа взаимосвязи между заболеванием токсокарозом и невынашиванием беременности у женщин.

Патологическая симптоматика в период беременности: тошнота, рвота, изменение аппетита,

анемии, дерматиты беременных, заложенность носа, нарушение сна и др. расценивается гинекологами, как проявление токсикоза или каких-либо экстрагенитальных заболеваний, хотя все вышеперечисленные симптомы могут быть проявлением паразитарной инфекции [5]. В период беременности в организме женщины наблюдается иммунологическая перестройка, направленная на обеспечение имплантации, вынашивания и родов. Однако эти изменения, касающиеся как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, могут способствовать активации имеющихся у женщины латентных или хронических инфекций. На современном этапе считается, что наибольшее значение с точки зрения патологического влияния на здоровье беременной и плода оказывают иммунологические изменения, которыми сопровождается инфекционный процесс.

Оценка иммунологических сдвигов у беременных женщин с наличием инфекционной патологии в большинстве исследований касается вирусных заболеваний и заболеваний, передающихся половым путем. Чтобы понять, каким образом наличие паразитарной инвазии у беременной женщины может влиять на ее иммунный статус и на формирование иммунной системы плода, следует, прежде всего, рассмотреть механизмы иммунного ответа при паразитозах. Ведущую роль в патогенезе токсокароза играют иммунопатологические реакции. Экскреторно-секреторные и соматические антигены личинок токсокар сенсибилизируют организм большого. При повторных миграциях личинок образуются новые гранулемы, нарастают сенсибилизация и тяжесть тканевых поражений. DD Bowman и соавт. (2002) в своих исследованиях доказали, что имеет место положительная линейная зависимость между количеством личинок токсокар, попавших в организм и количеством антигена в кровотоке.

В исследованиях, проводимых на лабораторных мышах, инфицированных личинками *T. canis*, у животных были выявлены изменения в гуморальном и клеточном механизмах иммунитета, а также и у их потомства. Инфицирование привело к значительному увеличению выработки Т-лимфоцитов CD4 и снижению продукции CD8. У всех инфицированных самок после родов отмечен более низкий уровень интерферона гамма [9]. При обследовании 511 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, было показано, что антигены, высвобождаемые личинками *Toxocara canis*, способствуют активации иммунного ответа Th2-типа [9]. Сведения о характере иммунного ответа при токсокарозе у беременных женщин в литературе отсутствуют.

Проведенные в последнее десятилетие исследования воздействия токсокарозной инвазии на иммунологический статус хозяина доказывают её негативное влияние на организм человека. Возрастающая распространенность токсокароза на современном этапе, недостаток данных о клинико-иммунологических особенностях течения беременности, протекающей на фоне токсокароза, отсутствие сведений о том, каким образом токсокароз влияет на течение беременности и иммунологические сдвиги в организме беременной женщины и в организме ее потомства, обосновывает актуальность дальнейшего изучения данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гасанова Т. А. Токсокароз: распространение и влияние на репродуктивное здоровье//Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2003. — №4. — С. 11-14.
2. Лебедева О.В. Эпидемиология токсокароза в Санкт-Петербурге//Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб. — 2006. — 23 с.
3. Лысенко А. Я., Константинова Т.Н., Авдюхина Т.Н. Токсокароз. — М., 2000. — С. 78-80.
4. Тумольская Н.И. Клинические аспекты проблемы токсокароза//VI Российский съезд врачей-инфекционистов. — СПб., 2003. — С. 385-386.
5. Шехтман М.М. Гельминтозы/Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада, 1999. — С. 367-372.
6. Coati N, Schnieder T, Epe C. Vertical transmission of *Toxocara cati* Schrank 1788 (Anisakidae) in the cat//Parasitological Researches. — 2004. — Vol. 92, №2. — P. 142-6.
7. Havasiova K., Dubinsky P., Stefancikova A. A seroepidemiological study of human *Toxocara* infection in the Slovak Republic//J. of helminthology. — 1993. — Vol. 67 (4). — P. 291 — 296.
8. Reiterova K., Tomasovicova O., Dubinsky P. Influence of maternal infection on offspring immune response in murine larval toxocariasis//Parasite Immunol. — 2003. — Vol. 25 (7). — P. 361-8.
9. Theodoridis I., Frydas S., Papazahariadou M., Hatzistilianou M., et al. Toxocarosis as zoonosis. A review of literature and the prevalence of *Toxocara canis* antibodies in 511 serum samples//Int. J. Immunopathol Pharmacol. — 2001. — Vol. 14 (1). — P. 17-23.

Адрес для переписки: Шпилева Татьяна Игоревна — акушер-гинеколог женской консультации № 19 Санкт-Петербурга, моб. тел. 8-921-334-40-96; 8-(812)-274-65-40. e-mail: shpilevoi_igor@mail.ru

© ГОДОВАЛОВ А.П., БЫКОВА Л.П., ОЖГИБЕСОВ Г.П. — 2008

ЗНАЧЕНИЕ ГРИБОВ РОДА *CANDIDA* ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.П. Годовалов, Л.П. Быкова, Г.П. Ожгибесов

(Пермская Государственная Медицинская Академия имени академика Е.А. Вагнера, ЦГСЭН МСЧ ГУВД по Пермскому краю, Пермь)

Резюме. Сведения об участии грибов рода *Candida* в воспалительных заболеваниях дыхательных путей разноречивы, а информации о микробных ассоциациях недостаточно. Целью работы явилась оценка значения грибов рода *Candida* и их чувствительности к антимикотикам при воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Проведенные исследования показали высокую частоту обнаружения грибов рода *Candida* в мокроте. Наибольшая устойчивость представителей рода *Candida* зарегистрирована в ассоциациях с представителями рода *Streptococcus*. Стрептококки, выделенные из мокроты вместе с устойчивыми штаммами *Candida* проявляли высокую степень устойчивости к антибиотикам. При наличии устойчивых штаммов *Candida* в отделяемом верхних дыхательных путей стрептококки, как правило, проявляли чувствительность к большинству антибиотиков.

Ключевые слова: *Candida*, воспалительные заболевания дыхательных путей.

SIGNIFICANCE OF *CANDIDA* IN INFLAMMATORY DISEASES OF RESPIRATORY TRACT

A.P.Godvalov, L.P.Bykova, G.P.Ozhgibesov

(Perm State Medical Academy named after academician E.A.Wagner, Perm Medical Branch of the Municipal Department of Internal Affairs on the Perm Region, Perm, Russia)

Summary. Data on participation of *Candida* in inflammatory diseases of respiratory tracts is contradicted, and the information on microbic associations is insufficient. The work purpose was the estimation of value of *Candida* and their sensitivity to antimycotic in inflammatory diseases of respiratory tracts. The carried out researches have shown high frequency of detection of *Candida* in sputum. The greatest resistance of *Candida* is registered in associations with *Streptococcus*. The streptococci allocated from sputum together with steady *Candida* strains showed high degree of resistance to antibiotics. In the presence of steady *Candida* strains in allocation of the upper respiratory tracts streptococci, as a rule, showed sensitivity to the majority of antibiotics.

Key words: *Candida*, inflammatory diseases of respiratory tracts.

В настоящее время наблюдается распространение условно — патогенных дрожжеподобных грибов рода *Candida* среди больных и здоровых лиц, а также рост заболеваемости кандидозом, который занимает в структуре инфекционно — воспалительных заболеваний 15% [2]. Подобное явление связывают с широким и зачастую нерациональным использованием антибиотиков, а также сотягощающим влиянием факторов окружающей среды на резистентность и иммунную систему человека. При этом создаются оптимальные условия

для развития глубоких микозов, возбудителями которых стали оппортунистические грибы, ранее считавшиеся непатогенными и широко распространенные во внешней среде. Особый интерес вызывает участие грибов рода *Candida* в воспалительных заболеваниях дыхательных путей, куда они могут попадать из зева, полости рта вместе с другими микроорганизмами [3, 4]. Удельный вес фарингомикозов составляет 8% [1]. Показано, что грибы рода *Candida* нередко обнаруживаются в мокроте при различных воспалительных заболе-

ваниях легких (от 2 до 70% случаев) [4]. Однако сведения об участии грибов рода *Candida* в воспалительных заболеваниях дыхательных путей порой разноречивы, а информации о микробных ассоциациях недостаточно. Практический интерес представляет также изучение чувствительности грибов рода *Candida*, выделенных при воспалительных заболеваниях дыхательных путей, к антимикотическим препаратам.

В связи с этим целью нашей работы явилась оценка значения грибов рода *Candida* при воспалительных заболеваниях дыхательных путей и определение чувствительности их к антимикотическим препаратам.

Выделение грибов рода *Candida* из клинического материала осуществляли согласно положениям приказа № 535 [5]. Идентификацию проводили по культуральным и биохимическим признакам. Определение чувствительности выделенных грибов рода *Candida* проводили согласно [7]. Определение сопутствующей бактериальной микрофлоры осуществляли согласно положениям приказа № 535 [5], а чувствительность к антибактериальным препаратам согласно [6].

Нами было исследовано 277 проб мокроты от больных внебольничной пневмонией, а также 389 проб отделяемого от больных с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей.

В ходе проведенных исследований установлено, что при исследовании проб мокроты грибы рода *Candida* обнаружены в 35,02% проб, а в диагностически значимом количестве (10^5 КОЕ/мл) — в 11,55% проб. При исследовании отделяемого верхних дыхательных путей грибы рода *Candida* обнаружены в 15,2% проб, а в степени 10^5 КОЕ/мл и более — в 5,6% проб. При более частом выделении грибов рода *Candida* из мокроты, в монокультуре они чаще встречались в отделяемом верхних дыхательных путей (27,3% проб), чем в мокроте (9,4% проб). *S. albicans* выделены из 75% проб мокроты, *S. krusei* из 12,5% проб, *S. tropicalis* из 6,25% проб, а *S. pseudotropicalis* из 6,25% проб. Из отделяемого верхних дыхательных путей в 59,1% случаев были выделены *S. albicans*, в 18,2% — *S. pseudotropicalis*, в 13,6% — *S. krusei*, в 4,5% — *S. quilliermondii*.

Как в мокроте, так и в отделяемом верхних дыхательных путей грибы рода *Candida* чаще встречаются в ассоциации с другими микроорганизмами. Ассоциации с одним бактериальным видом выявлены в 52,4 и 43,75% проб соответственно. В составе ассоциаций бактерии были обнаружены в количестве 10^5 КОЕ/мл и более (90,9 и 100% проб соответственно). В 42,86% проб мокроты выявлены ассоциации грибов рода *Candida* с двумя бактериальными видами. Из них в 22,2% только один вид был в диагностически значимом количестве, в 55,5% — оба бактериальных вида были в диагностическом количестве, а в 22,2% проб — ни тот, ни другой бактериальный вид не достигли такового. Подобные ассоциации в отделяемом верхних дыхательных путей были обнаружены в 37,5% проб. При этом в 16,7% проб из них только один бактериальный вид был в количестве 10^5 и более КОЕ/мл. В 83,3% проб с двумя бактериальными видами оба из них были в количестве 10^5 и более КОЕ/мл. Грибы рода *Candida* в ассоциации с тремя бактериальными видами чаще встречаются при воспалительных процессах в верхних дыхательных путях

(12,5% проб), чем в нижних (4,76% проб). В этих ассоциациях все бактериальные виды были в количестве 10^5 и более КОЕ/мл.

В ассоциациях грибов рода *Candida* с бактериями при воспалительных заболеваниях дыхательных путей преобладали грамположительные кокки (80,9% проб мокроты и 85,7% проб отделяемого верхних дыхательных путей). Все штаммы грамположительных кокков, выделенные из ассоциаций с грибами рода *Candida* присутствовали в патологическом материале в диагностически значимом количестве. Среди грамположительных кокков в ассоциациях с грибами рода *Candida* преобладали стрептококки (78,57% проб мокроты и 83,3% проб отделяемого верхних дыхательных путей). Стафилококки в ассоциациях с грибами рода *Candida* чаще встречались в мокроте (42,86% проб), чем в отделяемом верхних дыхательных путей (16,7%). В пробах мокроты также чаще встречались ассоциации грибов рода *Candida* со стафилококками и стрептококками одновременно.

При исследовании проб мокроты ассоциации грибов рода *Candida* и грамотрицательных бактерий обнаруживались в 33,3% случаев, а при исследовании проб отделяемого верхних дыхательных путей — в 14,3% случаев. Спектр грамотрицательных бактерий был наиболее широким в мокроте, где обнаружены представители родов *Escherichia* (20% проб), *Klebsiella* (20% проб), *Enterobacter* (20% проб), а также неферментирующие грамотрицательные бактерии (40% проб). В этих ассоциациях грамотрицательные бактерии в диагностически значимом количестве были обнаружены в 71,43% проб. В отделяемом верхних дыхательных путей среди грамотрицательных бактерий обнаружены лишь представители рода *Klebsiella*.

Исследование чувствительности грибов к противогрибковым препаратам показало, что грибы рода *Candida*, выделенные из мокроты в ассоциации со стафилококками, были чувствительны к двум антимикотикам в 66,7% случаев, а к одному антимикотику — в 33,3% случаев. Грибы рода *Candida*, выделенные из ассоциаций со стрептококками, были чувствительны к трём препаратам в 12,5% случаев, к двум препаратам — в 37,5% случаев, к одному препарату — в 25% случаев. В 25% случаев отмечалась резистентность грибов рода *Candida* к трём препаратам. В ассоциациях со стафилококками и стрептококками грибы рода *Candida* во всех случаях были чувствительны только к двум препаратам. В 50% случаев ассоциаций с неферментирующими бактериями грибы рода *Candida* были чувствительны к двум антимикотикам, а в 50% — к одному. В ассоциации с представителями семейства *Enterobacteriaceae* грибы рода *Candida* были чувствительны только к двум препаратам.

Грибы рода *Candida*, выделенные из отделяемого верхних дыхательных путей в ассоциациях со стафилококками были чувствительны к трём антимикотикам во всех случаях. При выделении из ассоциаций со стрептококками грибы рода *Candida* были чувствительны к трём антимикотикам в 50% случаев, в 25% — они были чувствительны к двум антимикотикам и в 25% — чувствительны только к одному антимикотическому препарату. В ассоциациях со стафилококками и стрептококками *Candida* были во всех случаях чувствительны толь-

ко к одному препарату. Все *Candida*, выделенные в ассоциации с клебсиеллами, были чувствительны к трём антимикотикам.

Так как при исследовании проб мокроты наиболее устойчивые (25% выделенных штаммов были устойчивы к трём препаратам) и наиболее чувствительные (только в ассоциациях со стрептококками грибы рода *Candida* были чувствительны к трём препаратам) штаммы *Candida* были выделены из ассоциаций со стрептококками, представляло интерес изучить чувствительность стрептококков к антибиотикам. Стрептококки, выделенные из мокроты в ассоциации с *Candida*, чувствительными к трём антимикотикам, обнаружены в количестве 10^5 КОЕ/мл и более и при этом все проявляли устойчивость к двум препаратам. Стрептококки, выделенные в ассоциации с *Candida*, чувствительными к двум препаратам, только в 50% проб были обнаружены в диагностически значимом количестве — 10^5 КОЕ/мл и более. В этих ассоциациях стрептококки были устойчивы к трём препаратам в 33,3% проб, к пяти препаратам в 33,3% проб и к семи препаратам в 33,3% проб. В ассоциациях с *Candida*, чувствительными к одному препарату, стрептококки были обнаружены в количестве 10^5 КОЕ/мл и более, половина этих штаммов была устойчива к трём препаратам, а другая половина была устойчива к шести препаратам. В ассоциациях с *Candida*, устойчивыми к трём препаратам, стрептококки были обнаружены в количестве 10^5 и более КОЕ/мл, в половине случаев они были устойчивы к двум препаратам и в половине — устойчивы к шести препаратам.

При изучении свойств микроорганизмов, выделенных из отделяемого верхних дыхательных путей, установлено, что все стрептококки, из ассоциаций с *Candida*, чувствительными к трём препаратам, обнаружены в количестве 10^5 КОЕ/мл и более. Половина штаммов стрептококков проявила устойчивость к четырём препаратам, а другая половина устойчивость к двум препаратам. В 50% ассоциаций с *Candida*, чувствительными к двум препаратам, стрептококки были обнаружены в количестве 10^5 КОЕ/мл и более. Те штаммы стрептококков, количество которых было 10^5 КОЕ/мл и более, во всех случаях были устойчивы к трём препаратам. В ассоциациях, представленных *Candida*, устойчивыми к трём препаратам, стрептококки

были обнаружены в количестве 10^6 КОЕ/мл и более, и все они проявляли резистентность к двум препаратам.

Исследования показали высокую частоту обнаружения грибов рода *Candida* в мокроте при воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Наиболее распространёнными являлись *S. albicans*. Воспалительный процесс поддерживался бактериальной флорой, с преобладанием условно — патогенных видов. В большинстве случаев выделялись грибково — микробные ассоциации. В ассоциациях чаще регистрировались сочетания грибов со стрептококками и стафилококками. Массивность обсеменённости биологического материала была высокой. Выявлена устойчивость грибов к антимикотическим препаратам, которая была неодинаковой в микробных ассоциациях. Наибольшая устойчивость представителей рода *Candida* зарегистрирована в ассоциациях с представителями рода *Streptococcus*. Стрептококки, выделенные из мокроты вместе с устойчивыми штаммами *Candida* также проявляли высокую степень устойчивости к антибиотикам. При анализе результатов чувствительности к антимикробным препаратам штаммов микроорганизмов, выделенных из отделяемого верхних дыхательных путей, наблюдается противоположная тенденция: при наличии устойчивых штаммов *Candida* стрептококки, как правило, проявляли чувствительность к большинству антибиотиков.

Таким образом, полученные данные говорят об участии грибково — бактериальных ассоциаций в воспалительных заболеваниях дыхательных путей. В отделяемом верхних дыхательных путей и мокроте обнаруживается не чистая культура возбудителя, а сочетание разных микробов, чаще грибов рода *Candida* с представителями родов *Streptococcus* и *Staphylococcus*. Участники грибково — стрептококковых ассоциаций проявляли высокую резистентность к противомикробным препаратам. Выявленные факты могут свидетельствовать о возможности взаимного влияния микробов — ассоциантов и обмене генетической информацией между ними. Необходим экологический подход к изучению микробных ассоциаций и учёт возможной роли каждого из ассоциантов в патологическом процессе для обеспечения результативного лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамян Дж.Г., Нанагюлян С.Г., Давтян М.М., Оганисян Е.Х. Диагностика микозов у больных с поражением ЛОР — органов // Успехи медицинской микологии. — 2003. — Т.1, глава 2. — С. 62 — 63.
2. Веселов А.В., Мултых И.Г., Клясова Г.А. и др. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам: результаты исследования ARTEMIS Disk в России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2005. — Т.7. №1. — С. 68 — 76.
3. Мартынова А.В., Туркутюков В.Б. Диагностическая ценность выделения грибковой микрофлоры в микробиологической диагностике внебольничной пневмонии // Успехи медицинской микологии. — 2003. — Т.1, глава 2. — С. 77 — 78.
4. Соболев А.В. Значение микромицетов в патологии легких у человека // Проблемы медицинской микологии — 1999. — Том 1., №3 — С. 4-9.
5. Приложение 1 к Приказу МЗ СССР №535 от 1985 г. “Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинике — диагностических лабораториях лечебно — профилактических учреждений”.
6. МУК 4.2.1890 — 04 “Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам”. — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора МЗ России, 2004. — 91 с.
7. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D., et al // Clinical Infection Diseases. — 2004. — Vol. 38. — P. 161-189.

Адрес для переписки: Годовалов Анатолий Петрович, ст. врач ЦГСЭН МСЧ ГУВД по Пермскому краю, телефон (раб.): (342) 216-66-81, anatoliy2882@mail.ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© АРАКЕЛЬЯН Р.С., КОВТУНОВ А.И., БЫКОВ В.П., ШАТАЛИН В.А., АРАКЕЛЬЯН Е.М. — 2008

ЭПИДЕМИОЛОГО-ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРЕХЧЛЕННОЙ СИСТЕМЫ ДИРОФИЛЯРИОЗА (СОБАКА — КОМАР — ЧЕЛОВЕК) НА ТЕРРИТОРИИ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Р.С. Аракельян, А.И. Ковтунов, В.П. Быков, В.А. Шаталин, Е.М. Аракельян
(ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области», Управление Роспотребнадзора по Астраханской области, Управление Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору по Астраханской области, Астраханская государственная медицинская академия, Станция скорой медицинской помощи г. Астрахани)

Резюме. Проблема дирофиляриоза, вызываемого нематодами *Dirofilaria repens* и *Dirofilaria immitis*, в нашей стране изучена недостаточно. За последние годы число случаев инвазией данным гельминтозом неуклонно возрастает. Проблема дирофиляриоза обусловлена широкой циркуляцией возбудителя в природной среде и отсутствием надлежащих мер по выявлению и лечению зараженных. Дирофиляриоз на территории г. Астрахани и Астраханской области регистрируется с 1951 года. В настоящее время на территории г. Астрахани и Астраханской области у людей зарегистрировано 70 случаев дирофиляриоза. Инвазированность собак дирофиляриями — $2,9 \pm 0,1\%$, комаров — $5,9 \pm 1,3\%$.

Ключевые слова: дирофиляриоз, Астраханская область.

EPIDEMIOLOGIC-EPISOOTOLOGIC FEATURES OF THREE-MEMBER SYSTEM OF DIRAFILARIOSIS (DOG-MOSQUITO-PEOPLE) ON THE TERRITORY OF ASTRAKHAN REGION

R.S. Arakeljan, A.I. Kovtunov, V.P. Bikov, V.A. Shatalin, E.M. Arakeljan
(Center of Hygiene and Epidemiology of Astrakhan region, Department of Supervision. Astrakhan region, Department of Federal Service on Veterinary and Phyto-Sanitary of Supervision of Astrakhan region Astrakhan State Medical Academy Station of the First Medical Aid, Astrakhan, Russia)

Summary. In our country the problem of dirofilariosis, caused by *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis*, has not been thoroughly studied yet. The number of the invaded by this helminth has recently increased. Wide spread of the agent in nature and lack of proper actions to bring out and treat the infected patients are the main points in consideration. In Astrakhan and Astrakhan region the cases of Dirofilariosis have been registered since 1951. Up today Dirofilariosis Dirofilaria has been diagnosed here in 70 people. The rate of infasion by dirofilaria in dogs — $2,9 \pm 0,1\%$, in gnats — $5,9 \pm 1,3\%$.

Key words: dirofilariosis, Astrakhan region.

Проблема дирофиляриоза, вызываемого нематодами *Dirofilaria repens* и *Dirofilaria immitis*, в нашей стране изучена недостаточно. За последние годы число случаев инвазии данным гельминтозом неуклонно возрастает, особенно на южных территориях Российской Федерации и в сопредельных государствах (Украина, Белоруссия, прибалтийские республики). Имеющиеся в зарубежной литературе данные о возможности паразитирования дирофилярий не только под кожей и слизистыми оболочками у человека, но и во внутренних органах, делают необходимым изучение этого заболевания, разработки методов своевременной клинической диагностики болезни и ее профилактики.

До недавнего времени проблеме выявления, лечения, и профилактики дирофиляриоза в нашей стране уделялось мало внимания, т.к. считалось, что это весьма редкий, не имеющий существенного медицинского значения гельминтоз, который к нам завозят из стран тропического и субтропического климата.

За счет миграционных процессов людей и животных возникают благоприятные социально-экологические предпосылки для нарастания темпа эпидемиологического и эпизоотического процессов.

Дирофиляриоз — зооноз, окончательными хозяевами гельминта являются животные — пред-

ставители семейства псовых, кошачьих и виверровых. Животные заражаются при укусе инфицированными комарами, микрофилярии попадают в кровь, затем в организме животных развиваются половозрелые самки и самцы гельминтов, которые чаще всего локализуются в подкожной соединительной ткани. Отмечаются случаи обнаружения гельминтов во внутренних органах. Максимум микрофилярий в крови наблюдается в летние месяцы — до 350 экз. в 1 мм³ крови.

Переносчиками возбудителя являются комары родов *Culex*, *Anopheles* и *Aedes* [1]. Развитие инвазионных стадий личинок в организме комаров зависит от вида комаров и температуры окружающей среды. Срок развития составляет при оптимальной температуре + 24°C около 4 суток. В организме зараженных комаров личинки (микрофилярии) развиваются до инвазионной стадии в среднем через 10-14 дней после питания кровью на зараженном животном.

Инкубационный период составляет от 1 месяца до нескольких лет (в среднем 6 месяцев) и зависит от скорости развития гельминта и его локализации [4, 5].

Самка дирофилярии — живородящая, отрождаемые ею микрофилярии локализуются в крови и во время нападения комара на человека проника-

ют в кишечник и гемоцеле насекомого. Цикл развития дирофилярии протекает при участии промежуточных хозяев — комаров. Через 2,5-3,5 часа после питания кровью у комара в мальпигиевых сосудах обнаруживают личинок микрофилярий, а через 10 дней в хоботке — инвазионных личинок. Заражение происходит при питании кровью комаров на собаках. У собак дирофилярии до половой зрелости развиваются около 6 месяцев. В жизнеспособном состоянии у собак дирофилярии могут находиться в течение 2 — 3 лет [6].

В теле комара дирофилярии развиваются, проходя последовательно стадию личинки 1, 2 и 3-го возрастов. Об этом свидетельствуют работы G. Cancrini, M. Pietrobelli, A.F. Frangipane di Regalbono, M.P. Tampieri и A. della Torre, проведенные в Центральной Италии [9].

В организме теплокровных животных, например собак, кошек, развиваются половозрелые особи гельминтов (под кожей, слизистыми или во внутренних органах), которые отрождают в кровь микрофилярии.

При нападении комара на человека инвазионные личинки 3-го возраста, сконцентрировавшиеся в ротовой части переносчика, выпадают на поверхность кожи и активно внедряются в подкожную клетчатку. Здесь они линяют и превращаются в личинки 4-го возраста. Еще через 2 месяца они становятся молодыми, неполовозрелыми особями. Их размер достигает 1-2 см. Молодые гельминты активно мигрируют по подкожной клетчатке, превращаясь во взрослых особей, и оседают под кожей различных участков, с наибольшей частотой попадая в орган зрения [1].

Заражение собак и других плотоядных *D. repens* происходит в процессе питания комаров кровью, во время которого инвазионные личинки проникают из хоботка насекомого в кровь дефинитивного хозяина. В течение 3-х месяцев личинки развиваются в подкожной жировой и соединительной ткани, два раза линяют и превращаются в личинки пятой стадии, которые через кровеносную систему мигрируют в сердце и легочную артерию, где еще через 3 месяца становятся половозрелыми [7].

Заражению подвержены люди разных возрастов. Заражение происходит в период активности комаров. Период клинической инкубации может быть разным от 1 месяца до нескольких лет, в зависимости от реактивности организма человека и скорости роста паразита. Как правило, обнаруживается единственная неполовозрелая особь гельминта (самка), поэтому при многократных исследованиях крови инвазированных людей, микрофилярии не были обнаружены [2].

Гельминт локализуется — на открытых частях тела (голова, висок, области орбиты). Наиболее часто поражаются голова, грудная клетка, верхние конечности, но гельминт может локализоваться и на тех участках тела, где есть волосяной покров [10, 11]. В абсолютном большинстве случаев дирофилярии находятся под кожей или слизистыми.

В организме человека паразит растет медленно и достигает крупных размеров, примерно через 6 месяцев после заражения (самцы до 70 мм, самки намного крупнее — до 200 мм). Особи гельминтов располагаются внутри воспаленного узла, расположенного чаще всего в подкожных и подслизистых тканях и реже в других тканях и органах. Здесь

гельминты могут выживать в течение нескольких месяцев или нескольких лет. Гельминты могут погибнуть и постепенно разрушаться.

Половина всех описанных случаев приходится на дирофиляриоз органа зрения [1, 3]. Обычно гельминт располагается под кожей век, под конъюнктивной или, реже, в глазном яблоке.

Диагностика дирофиляриоза у человека основана на комплексном анализе эпидемиолого-эпизоотологических данных, клинических и лабораторных исследований [7].

Единственным визуальным методом диагностики дирофиляриоза, является самоосмотр больных или знание данной патологии врачами различных специальностей (хирурги, инфекционисты, стоматологи, отоларингологи, окулисты, терапевты и др.).

Данные эпидемиологического анамнеза имеют важное значение в диагностике дирофиляриоза. Пребывание на территории, эндемичной по дирофиляриозу, в сезон активности комаров при наличии специфических симптомов и клинических проявлений болезни может помочь врачу заподозрить дирофиляриоз и после хирургического извлечения гельминта подтвердить диагноз путем морфологического исследования и идентификации возбудителя.

Клинический диагноз основывается на клинических проявлениях, которые при подкожном дирофиляриозе у людей весьма разнообразны и связаны с локализацией дирофилярий — от поражения органа зрения до поражения половых органов.

Первый случай дирофиляриоза в Астраханской области был обнаружен Ш.И. Эпштейном в 1951 году. Паразит был извлечен хирургом Выхманом у жительницы села Нариманово Наримановского района Астраханской области [8].

Накопление и систематизация случаев дирофиляриоза в Астраханской области начата с 1977 года В.Ф. Постновой.

Дирофиляриоз на территории г. Астрахани и Астраханской области регистрируется с 1951 года. Сегодня на территории Астрахани и области у людей зарегистрировано 70 случаев дирофиляриоза. С каждым годом происходит увеличение числа случаев этого заболевания.

Цель работы: изучение эпидемиологических и эпизоотологических аспектов дирофиляриоза и совершенствование мер его профилактики на территории Астраханской области, как территории, характерной для Нижнего Поволжья.

Материалы и методы

Исследовательская работа проводилась в 2002-2004 гг. в Астраханской области, на базе паразитологической лаборатории ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области», Управления Роспотребнадзора по Астраханской области, Центра кинологической службы Управления внутренних дел Астраханской области, кинологической службы Управления Федеральной службы исполнения наказаний по Астраханской области, ГУ «Астраханский биосферный заповедник».

Диагностика дирофиляриоза у собак. При исследовании крови животного применялись методы:

Прямая микроскопия венозной крови.

Метод с применением 5% уксусной кислоты.

Диагностика дирофиляриоза у человека. Из взятой крови готовили препараты для микроскопического анализа по следующим методикам:

Метод “толстой капли”.

Метод обогащения “нативного мазка”.

Исследование переносчика инфекции на наличие микрофилярий. Препарат высушивали, фиксировали этанолом 96%, окрашивали по Романовскому и микроскопировали при увеличении $\times 90$.

Учет численности комаров. Отлов комаров проводили на человеке на протяжении всего суточного периода их активности в утренние часы с 4-х до 6-ти утра, в вечерние часы — с 20-ти до 22-ти часов на участках выплода, где не было животных-прокормителей. Комаров определяли до рода.

Статистические методы применяли для обработки полученных данных с целью подтверждения их статистической значимости рассчитывались:

m — средняя ошибка;

m_D — средняя ошибка разности;

m_1^2 и m_2^2 — средние ошибки сравниваемых показателей;

P_1 и P_2 — выборочные показатели.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа наших исследований показали высокую зараженность собак дирофиляриями в условиях Астраханской области. Мы усовершенствовали метод диагностики дирофиляриоза у собак с использованием 5% раствора уксусной кислоты, что позволило с большей достоверностью установить лабораторный диагноз. Было обследовано 265 собак. Размеры обнаруженных нами у собак микрофилярий колебались от 0,156 до 0,3 мм в длину и 0,004 — 0,007 мм в ширину, что согласуется с данными зарубежной и отечественной литературы.

При обследовании животных с 2002 по 2004 год установлено снижение экстенсивности инвазии с 25,8% в 2002 году до 7,1% в 2004 году. В 2003 г. экстенсивность инвазии составила 6,5%, а в 2004 — 7,1%. Резкий спад заболеваемости собак в 2003 году — почти в 4 раза объясняется тем, что после установления и лабораторного подтверждения диагноза в отношении всех собак были проведены профилактические мероприятия. Но в 2004 году происходит незначительное увеличение пораженности собак дирофиляриями до 7,1% (в 1,1 раза) за счет первичного обследования новых животных.

В большей степени были инвазированы беспородные — 25,9±8,4%, кавказские овчарки — 20,0±9,2%, среднеазиатские овчарки — 10,0±9,5%, немецкие овчарки — 9,4±2,5%, ротвейлеры — 8,0±5,4%.

Зараженность собак в возрасте 1, 2, 4, 5 и 6 лет составила соответственно 12,5±4,4%, 11,8±5,5%, 10,7±5,8%, 23,7±6,9% и 12,0±5,0%, что подтверждают данные И.А. Архипова и Д.Р. Архиповой, 2004 г. [4].

Экстенсивность инвазии достигает у сельских собак 2,9±0,1%, у городских собак — 10,9±1,9%.

Территориально Астраханский регион представлен 4 городскими и 11 сельскими районами. Так, экстенсивность инвазии животных в г. Астрахани составляет: Ленинский район — 15,6±5,4%, Советский — 14,0±3,5%. Удельный вес

поражения собак в Трусовском районе составляет 3,7±0,4%, .

Наибольший процент поражения отмечается в Камызякском и Приволжском районах Астраханской области (4,1±0,8% и 4,1±0,7% соответственно), Ахтубинском (3,9±0,7%) и Енотаевском (3,7±0,8%) районах. Повышение инвазированности собак дирофиляриями в районах Астраханской области объясняется заболоченностью мест, большим количеством рек, проток и ериков, создающих благоприятные условия для массового выплода комаров.

Первый случай дирофиляриоза человека в Астраханской области был обнаружен Ш.И. Эпштейном в 1951 году. Паразит был извлечен хирургом Выхманом у жительницы села Нариманово Наримановского района Астраханской области [8].

Накопление и систематизация случаев дирофиляриоза в Астраханской области начата с 1977 года В.Ф. Постновой.

Дирофиляриоз на территории г. Астрахани и Астраханской области регистрируется с 1951 года. В настоящее время на территории Астраханского региона у людей зарегистрировано 70 случаев дирофиляриоза. С каждым годом происходит увеличение числа случаев этого заболевания. Так, за период с 1951 по 1979 годы было зарегистрировано 6 случаев дирофиляриоза (8,5±3,3%). В связи с улучшением качества диагностики и появлением в литературе данных о дирофиляриозе, на территории данного региона, с 1980 года происходит нарастание числа выявленных заболевших (табл. 1).

Таблица 1

Число выявленных больных дирофиляриозом в Астраханской области с 1951 по 2004 годы

№№ пп	Годы	Всего по городу и области
1	1951 — 1979	6
2	1980 — 1989	12
3	1990 — 2000	27
4	2001 — 2004	25
5	Всего	70

Эпидемиологически неблагополучными по дирофиляриозу для людей являются районы г. Астрахани. Трусовский — 24,0±8,7%, Ленинский — 20,0±8,2%, для собак: Трусовский — 3,7±0,4% и Ленинский — 2,5±0,6%) и Астраханской области (люди: Камызякский, Икрянинский, Приволжский и Красноярский районы — по 8,0±5,5%, собаки: Камызякский — 4,1±0,7%, Приволжский — 4,1±0,8%, Красноярский — 3,4±0,7% и Икрянинский — 3,2±0,6%).

Всего на территории Астраханской области зарегистрировано 70 случаев дирофиляриоза человека, в т.ч. 2001 по 2004 год нами выявлено и зарегистрировано 25 случаев этого заболевания. Улучшение качества диагностики и значительная информация по данной проблеме способствуют своевременной диагностике дирофиляриоза.

На долю городских жителей приходится 64±9,8% зараженных. Во всех случаях клинический диагноз был выставлен в лечебно-профилактических учреждениях г. Астрахани, в Астраханской области по 2 случая заболевания зарегистрировано

в Камызякском, Икрянинском, Красноярском и Приволжском районах ($8,0 \pm 5,5\%$).

Заболееваемость дирофиляриозом выше у женщин — $76 \pm 8,5\%$ (мужчины — $24 \pm 8,5\%$). Первичный диагноз в большинстве случаев был ошибочный — фиброма, атерома, липома, киста, опухоль. В наших наблюдениях первичный диагноз «дирофиляриоз» был выставлен только в 4 случаях. В остальных случаях выставляли ошибочный диагноз. В большинстве случаев — ($56 \pm 9,9\%$, 14 случаев) устанавливали первичный диагноз: доброкачественные новообразования (липома или атерома).

Гельминт локализуется чаще всего на открытых участках кожи (нижние и верхние конечности, грудь, живот). Более половины всех случаев приходится на область глаз [7]. В наших наблюдениях глазной дирофиляриоз отмечался в 36% случаев. Локализовался паразит также в области лба — 20%, плеча — 12%.

Инкубационный период у лиц, страдающих дирофиляриозом, колебался от 1 недели до 6 месяцев, в единичных случаях — 1,5 и 2 года. Инкубационный период наблюдался нами у всех больных, у трети он продолжался 1 месяц (6 человек — $24 \pm 8,5\%$), 2 недели (4 человека — $16 \pm 7,3\%$).

Характерным признаком дирофиляриоза у человека является миграция паразита под кожей от нескольких дней до нескольких месяцев. Клинико-лабораторная диагностика дирофиляриоза у человека при знании данной нозологии обычно не вызывает затруднений.

Длина извлеченных у людей гельминтов колебалась от 85 до 120 мм. В $24 \pm 8,5\%$ случаях составляла 120 мм. Это были самки.

Диагностика дирофиляриоза у собак проводилась по методике с применением 5% раствора уксусной кислоты. Кровь на исследование отбирали ежеквартально в вечерне-ночное время (с 19.00 до 00.00). Максимальная паразитемия наблюдалась во втором-третьем кварталах, т. е. в период с апреля по август. Так во втором квартале (апрель — июнь) экстенсивность инвазии составила $10,4 \pm 3,7\%$, а в третьем квартале (июль-август) — $14,9 \pm 1,1\%$, когда отмечается максимальная численность комаров. В связи с этим можно предположить, что вероятное заражение собак произошло 6 — 9 месяцев назад [4], т. е. в августе — декабре (круглогодичное размножение комаров в подвальных и полуподвальных помещениях, вследствие большой влажности в них).

Передачу и распространение дирофилярий осуществляют промежуточные хозяева, — комары родов *Aedes*, *Culex* и *Anopheles*. Причем в разных регионах промежуточными хозяевами дирофилярий могут быть разные виды комаров, некоторые виды комаров служат переносчиками как *D. repens*, так и *D. immitis*.

Мы исследовали кровососущих комаров на наличие дирофилярий. Комаров ловили в местах непосредственного скопления инвазированных животных (служебные питомники УФСИН России по Астраханской области) и в городской черте (подвальные и полуподвальные помещения). В местах непосредственного скопления инвазированных животных зараженность комаров составляла $11,03 \pm 2,5\%$, в подвальных и полуподвальных помещениях — $1,7 \pm 0,9\%$, т. е. экстенсивность инвазии комаров в служебных питомниках в 6,5 раза

превышала таковую у комаров в подвальных и полуподвальных помещениях. Это позволяет предположить, что на территории служебных питомников сформировалась наиболее активная зона синантропного очага дирофиляриоза.

Нами установлена более высокая зараженность личинками дирофилярий комаров рода *Culex* — $7,0 \pm 2,03\%$, чем *Aedes* — $6,7 \pm 2,6\%$ и *Anopheles* — $3,4 \pm 1,9\%$. Таким образом, на территории Астраханской области имеются предпосылки для заболеваемости человека дирофиляриозом, т. к. в качестве основного переносчика выступают комары рода *Culex*, заселяющие природные станции и подвалы домов.

В большей степени на зараженность собак дирофиляриями оказывают условия содержания, характер использования собак. Максимально ($7,5\%$) по нашим данным были инвазированы дирофиляриями бродячие собаки и в меньшей степени ($2,9\%$) те, которые содержатся в квартирах, что связано с меньшей возможностью контакта их с промежуточным хозяином. По нашим наблюдениям высокая зараженность бродячих собак объясняется тем фактом, что в отношении бродячих собак не проводились профилактические или лечебные мероприятия.

После установления диагноза дирофиляриоза животным и людям назначалось лечение. Лечение людей заключалось в хирургическом извлечении паразита. В отношении собак было рекомендовано применение ивермектина в дозировке 1 мл на 50 кг массы тела в течение 7 — 10 дней в сочетании с аспирином и левамизолом. После проведенного лечения у собак делали повторный анализ крови на микрофилярии с целью подтверждения эффективности лечения.

Для предупреждения распространения дирофиляриоза мы проводили профилактические мероприятия. Собакам назначали с профилактической целью ивермектин в дозе $0,1$ мл/кг массы тела животного в течение 3 дней 2 раза в год. Также ежеквартально все служебные собаки подвергались обследованию на микрофилярии.

В отношении комаров профилактические мероприятия заключались в противокосариной обработке помещений и водоемов, как в городской, так и в сельской местности. После применения инсектицидов проводили исследование комаров на присутствие в них микрофилярий. Так, до обработки пораженность комаров составляла $5,9 \pm 1,3\%$. После применения инсектицидов (препараты «Кукарача» и «Баптицид») пораженность снизилась в 4,5 раза и составила $1,3 \pm 0,9\%$.

В отношении профилактики заболевания у человека мы проводили разнообразную санитарно-просветительную работу.

В последнее десятилетие проблеме дирофиляриоза животных и человека уделяется пристальное внимание. Принято считать, что увеличение числа случаев дирофиляриоза связано с расширением границы распространения переносчика и основного хозяина. Однако И.А. Архипов и Д.Р. Архипова [4] считают, что ареал не расширяется, т. к. заболевание регистрировалось уже в начале 20 века. Увеличение числа выявленных случаев свидетельствует главным образом об улучшении качества диагностики данного паразитоза и о более глубоком знании данной проблемы ветеринарами

и специалистами лечебно-профилактической сети. Вторым фактором увеличения числа больных дирофиляриозом может являться формирование синантропных очагов и сохранение в них паразитарной системы дирофилярий в цепи собака — комар — человек и собака — комар — собака.

Большое число зараженных собак (по нашим исследованиям — 10,9%) оказывает существенное влияние на зараженность человека в синантропных очагах. Однако данные анамнеза больных людей свидетельствуют, что не все пациенты имели непосредственный контакт с собаками.

Возможность заражения человека дирофиляриями сохраняется и в истинных природных очагах инвазии, что подтверждается случаями инвазии людей *D. ursi* — возбудителем дирофиляриоза медведей. Связь между синантропными и природными очагами осуществляется представителями семейства собачьих. С одной стороны это (и преимущественно) бродячие собаки, с другой — истинно дикие животные, которые могут самостоятельно приближаться к поселениям людей (лисицы, шакалы и волки). Роль других плотоядных, грызунов в этом процессе пока неизвестна.

До сих пор досконально не изучен вопрос и о переносчике. Несомненно, переносчиком дирофиляриоза являются комары родов *Culex*, *Anopheles* и *Aedes*. Не изучена возможность передачи гельминтов иными группами кровососов. Мы обнаружили живые микрофилярии в желудке клеща, снятого с инвазированной дирофиляриями бродячей собаки. Также неизвестно, возможна ли передача путем хищничества, трансплацентарная.

Проблема дирофиляриоза требует дальнейшего эпидемиологического и эпизоотологического исследования.

В своих исследованиях мы вынуждены были заниматься изучением только представителей семейства псовых, но считаем, что заслуживают внимания и представители семейства кошачьих (в синантропных очагах — домашние кошки). Возможно, кошки могут быть источником для заражения комаров в подвальных помещениях, где отсутствуют собаки. Описаны единичные случаи заражения дирофиляриями лисиц, лошадей, хорьков, зайцев, шакалов, волков [4], эти животные встречаются в Астраханской области.

В последние годы хозяйственная деятельность человека затронула область дикой природы, что создает возможность заражения дирофиляриозом определенных групп населения от диких плотоядных.

Большое число случаев дирофиляриоза у жителей разных регионов РФ свидетельствует о широте ареала возбудителя и природной очаговости данного гельминтоза. Таким образом дирофиляриоз человека — это не новый гельминтоз, а заболевание, которому в последнее время уделяется пристальное внимание в связи с улучшением качества диагностики.

Мы считаем, что нужно расширить круг обследуемых животных, в т.ч. кошек, грызунов и диких млекопитающих (волки, лисицы, медведи); а также, возможно, шире изучить различные группы кровососов (клещи, блохи и др.)

В связи с глобальным потеплением климата в последние годы увеличилась продолжительность сезона передачи кровососущими насекомыми трансмиссивных заболеваний. В то же время в

самые жаркие летние месяцы средняя суточная температура достигает 35-55°C, а иногда 60-65°C. Учитывая, что оптимальной температурой, при которой возможен цикл развития личинки дирофилярий, является 24°C, то можно предположить, что увеличение средней суточной температуры летом может способствовать снижению численности популяции переносчика (комар) и гибели возбудителя дирофиляриоза, либо изменять биологические свойства паразита в переносчике, в результате чего микрофилярии могут утратить свою патогенность.

В мировой литературе исследований, связанных с влиянием температуры на возбудителя и переносчика крайне мало.

Несомненно, мы наблюдаем формирование истинно синантропного очага дирофиляриоза в пределах крупного города Астрахани и ближайших к нему населенных пунктов, где передача идет в цепи собака — комар — человек (тупик) и собака — комар — собака, в последнем варианте могут участвовать как домашние, так и бродячие животные. На примере г. Астрахани и Астраханской области изучены эпизоотологические и эпидемиологические особенности очагов дирофиляриоза людей и собак и предложены соответствующие мероприятия по диагностике, лечению и профилактике этого заболевания.

Таким образом, Астраханская область, входящая в зону пустынь и полупустынь, эндемична по дирофиляриозу, чему способствуют климатические и социально значимые факторы. За период с 1951 по 1999 год выявлено 45 случаев дирофиляриоза, а за период 2001 — 2004 годов нами описано и изучено 25 случаев этого заболевания среди населения в возрасте от 4 до 68 лет. Зараженность человека дирофиляриозом в городской черте (г. Астрахани) в 1,7 раза выше зараженности в сельской местности, однако инвазированность животных, наоборот, в 1,4 раза меньше, чем в сельских районах. Инвазированность собак дирофиляриями составляет 10,9%, комаров — 5,9%. Увеличение числа социально неблагополучных факторов, низкое качество профилактических исследований, потепление климата способствуют повышению риска заражения и увеличению числа случаев местной передачи возбудителя дирофиляриоза. Повышение инвазированности собак в сельских районах связано с отсутствием надлежащих мер профилактики по уничтожению кровососущих насекомых. Высокая микрофиляриемия при дирофиляриозе собак наблюдается в мае — августе (второй — третий кварталы) (10,4±3,7% и 14,9±1,1% соответственно), что связано с увеличением сезонной продолжительности местной передачи возбудителя. Экстенсивность инвазии бродячих собак (12,5±2,6%) выше таковой у служебных (8,6±2,7%). Инвазированность комаров дирофиляриями, снятых с зараженных собак, составила 11,03±2,5%, что в 6,5 раза выше, чем у комаров, отловленных в подвальных и полуподвальных помещениях. Предложена и внедрена в практику система мероприятий по профилактике дирофиляриоза (выявление и лечение зараженных людей и собак, химиопрофилактика собак дезинсектицидами в течение сезона передачи возбудителя), что привело к снижению зараженности собак и человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдюхина Т.И., Лысенко А.Я., Супряга В.Г., Постнова В.Ф. Дирофиляриоз органа зрения: 50 случаев в РФ и странах СНГ //Вестник офтальмологии.— 1996. — №3. — С. 35-40.
2. Авдюхина Т.И., Постнова В.Ф., Абросимова Л.М. и др. Дирофиляриоз в РФ и некоторых странах СНГ: ситуация и тенденция ее изменения //Мед. паразитология, — 2003. — №4. — С. 44-48.
3. Авдюхина Т.И., Супряга В.Г., Постнова В.Ф. и др. Дирофиляриоз в странах СНГ: анализ случаев за 1915-1996 годы // Мед. паразитология. — 1997. — №4. — С. 3-7.
4. Архитов И.А., Архитова Д.Р. Дирофиляриоз. М., — 2004. — С. 5-148.
5. Бронштейн А.М., Супряга В.Г., Ставровский Б.И. и др. Дирофиляриоз человека в Московском регионе // Мед. паразитология. — 2003. — №3. — С. 51-56.
6. Горохов В.В., Москвин А.С. Дирофиляриозы плотоядных //Ветеринария. 2001, — №8. — С. 6-8.
7. Методические указания «Профилактика дирофиляриоза» МУ 3.2.1880-04. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 2004.
8. Эпштейн Ш.И., Лычманов Н.Г. Случай дирофиляриоза у человека //Мед. паразитология. — 1954. — №2. — С. 175-176.
9. Cancrini G., Romi R., Gabrielli S. et al. First finding of *Dirofilaria repens* in a natural population of *Aedes albopictus*. //Medical and Veterinary Entomology. — 2003 Vol. 17 (4). — P. 448.
10. Jelinek T, Schulte-Hillen J, Loscher T. Human dirofilariasis. //Int J Dermatol. — 1996. — Vol. 35 (12). — P. 872-875.
11. Thomas D., Older S.S., Kondawalla N.M., Torezynski E. The *Dirofilaria* a parasite in the orbit. //Amer. J. Ophthal. — 1976. — Vol. 82. — P. 931-933.

Адрес для переписки: Аракелян Рудольф Сергеевич — врач-паразитолог ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области». 414057, г. Астрахань, ул. Звездная, 17, корп. 2, кв. 10. Дом. телефон: 8 (8512) 33 — 19 — 80, Сотовый: 8-927-281-27-86. E-mail: rudolf_astraخان@rambler.ru.

© ЯМПИЛОВА И.Г., АИТОВ К.А., БАЛЬЖИНИМАЕВА И.Ц., ГАРМАЕВА Д.Р. — 2008

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ РИККЕТСИОЗОМ

И.Г. Ямпилова, И.Ц. Бальжинимаева, К.А. Аитов, Д.Р. Гармаева

(Иркутский государственный медицинский университет; Городская инфекционная больница г. Улан-Удэ)

Резюме. Изучали некоторые показатели тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза у больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением клещевого риккетсиоза. Степень нарушений гемостаза зависела от тяжести и периода заболевания. При легком течении изменения в системе гемостаза не были выявлены. При среднетяжелом и тяжелом течении данного заболевания выявлены лабораторные признаки ДВС-синдрома.

Ключевые слова: клещевой риккетсиоз, гемостаз, тромбоцитарное звено, коагуляционное звено.

THE CONDITION OF A SYSTEM OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH TICK — BORNE RICKETTSIOSIS

I.G. Yampilova, I. Ts. Balzhinimaeva, K.A. Aitov, D.R. Garmaeva

(Irkutsk State Medical University, Municipal Infection Hospital, Ulan-Ude, Russia)

Summary. Some parameters of thrombocytic and coagulant links of hemostasis in patients with light, middle and severe course of tick-borne rickettsiosis have been studied. The degree of infringements of hemostasis depended on severity and the period of disease. At easy course the changes in system of hemostasis have not been revealed. In mean and severe course of the present disease the laboratory attributes of the DIC-syndrome are revealed.

Key words: tick-borne rickettsiosis, hemostasis, thrombocytic links, coagulative links.

Течение клещевого риккетсиоза, как и большинства других инфекционных заболеваний [2, 4, 6] сопровождается развитием ДВС-синдрома [8]. Известно, что механизм развития ДВС-синдрома связано с воздействием эндотоксина, либо непосредственно самого возбудителя на эндотелий кровеносных сосудов и клетки крови. Повреждение эндотелия и клеток крови приводит к активизации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с развитием внутрисосудистого микросвертывания крови [5, 7]. В связи с этим вызывает интерес изучение некоторых показателей гемостаза при клещевом риккетсиозе в зависимости от тяжести течения данной инфекции, так как возбудитель клещевого риккетсиоза обладает тропизмом в отношении клеток эндотелия сосудов.

Цель исследования: выявить изменения неко-

торых показателей в системе гемостаза у больных клещевым риккетсиозом в зависимости от тяжести течения заболевания и оценить антикоагулянтный эффект пентоксифиллина в комплексном лечении больных с данной инфекцией.

Материалы и методы

Нами изучены некоторые показатели гемостаза у 60 больных клещевым риккетсиозом в возрасте от 18 до 60 лет. Больные были разделены на две группы. Первую группу составили 40 (66,6%) пациентов: 10 (16,6%) с легким, 23 (38,3%) со среднетяжелым и 7 (11,6%) с тяжелым течением клещевого риккетсиоза, у которых были исследованы показатели гемостаза в динамике заболевания (при поступлении и перед выпиской). Вторую группу составили 20 (33,4%) человек: 15 (25,1%)

Динамические показатели гемостаза при легком течении клещевого риккетсиоза

Исследуемые параметры	Контрольная группа (n=20) (M±m)	Основная группа (n=10)	
		При поступлении (M±m)	Перед выпиской (M±m)
Тромбоцитарное звено			
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	230,9±6,4	234,0±5,1	239,8±6,1
Время кровотечения, мин	3,08±0,1	3,06±0,2	3,03±0,1
Коагуляционное звено			
Фибриноген, г/л	3,4±0,1	3,6±0,2	3,2±0,1
Тромбиновое время, с	11,6±0,9	12,1±1,1	11,4±0,8
Протромбиновое время, с	13,4±0,6	14,3±0,6	12,9±0,1
АПТВ, с	38,8±0,3	37,3±0,8	38,6±0,4

Примечание: статистически значимых изменений с контрольной группой не выявлено; $p > 0,05$.

со среднетяжелым и 5 (8,4%) с тяжелым течением клещевого риккетсиоза, у которых в комплекс лечебных мероприятий был включен препарат пентоксифиллин по следующей схеме: 400 мг 1 раз в сутки в течении 10 дней перорально.

Все больные находились на лечении в Городской инфекционной больнице г. Улан-Удэ. Диагноз у 23 (38,3%) больных подтвержден серологически в реакции связывания комплемента с антигеном *Rickettsia sibirica*, а у остальных больных диагноз выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных (факт укуса клеща, наличие первичного аффекта и характерной макуло-папулезной сыпи).

Исследования системы гемостаза проводились с использованием стандартных методик (В.П. Балуда, З.С. Баркаган и соавт., 1980; В.Г. Лычев, 1993, 1998), а также методик, данных в рекомендациях по применению диагностических наборов. Сосудисто-тромбоцитарное звено определяли по количеству тромбоцитов и времени кровотечения. Из коагуляционного звена: активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время с использованием наборов «Техпластин-тест» фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул), фибриноген (P.A. Рутберг, 1961).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев сопоставимых по возрасту с группой больных. Значимость различий оценивалась на основании t-критерия Стьюдента, критический уровень значимости которых принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При легком течении клещевого риккетсиоза в системе гемостаза в зависимости от периода заболевания статистически значимых изменений с контрольной группой не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

У больных со среднетяжелым течением в период разгара заболевания отмечали активацию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (табл. 2), характеризующееся с по-

Таблица 1

вышением количества тромбоцитов ($234,0 \pm 5,1$; $p < 0,001$) и удлинением времени кровотечения ($3,06 \pm 0,2$; $p < 0,05$). Изменения в коагуляционном звене системы гемостаза у больных сопровождались удлинением протромбинового времени ($15,7 \pm 0,2$; $p < 0,001$), укорочением АПТВ ($36,4 \pm 0,1$; $p < 0,05$) сочетающегося с повышенным содержанием в плазме фибриногена ($4,2 \pm 0,2$; $p < 0,001$) на фоне нормальных показателей тромбинового времени ($13,3 \pm 1,1$; $p > 0,05$). Таким образом, при среднетяжелом течении в острый период заболевания были выявлены изменения в плазменном звене гемостаза, характеризующие фазу гипокоагуляции ДВС-синдрома.

В период реконвалесценции отмечали нормализацию исследованных параметров тромбоцитарного гемостаза. В коагуляционном звене гемостаза АПТВ приблизился к нормальным величинам ($38,4 \pm 0,1$; $p > 0,05$), а протромбиновое время и фибриноген оставались все еще выше контрольной группы ($14,6 \pm 0,1$ и $3,9 \pm 0,2$ соответственно; $p < 0,05$). Высокое содержание фибриногена у больных клещевым риккетсиозом в период разгара объясняется воспалительными процессами в органах и тканях. Снижение уровня фибриногена к периоду реконвалесценции указывал не только на угасание воспалительного процесса, но и, вероятно, на частичное потребление его в процессе фибринообразования.

Таким образом, у больных со среднетяжелым течением клещевого риккетсиоза отмечены лабораторные проявления латентного ДВС-синдрома.

У больных с тяжелым течением клещевого риккетсиоза в период разгара заболевания отмечены клинико-лабораторные признаки ДВС-синдрома: сыпь на теле геморагического характера, которая была обнаружена у 3 больных с тяжелым течением клещевого риккетсиоза, а в анализах крови (табл. 3): тромбоцитопения ($209,1 \pm 3,9$; $p < 0,01$), удлинение времени кровотечения ($3,42 \pm 0,1$; $p < 0,05$), явления гипокоагуляции по АПТВ ($42,8 \pm 0,8$; $p < 0,001$) и протромбиновому времени ($16,8 \pm 0,2$; $p < 0,05$).

Динамические показатели гемостаза при среднетяжелом течении клещевого риккетсиоза

Исследуемые параметры	Контрольная группа (n=20) (M±m)	Основная группа (n=23)	
		При поступлении (M±m)	Перед выпиской (M±m)
Тромбоцитарное звено			
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	230,9±6,4	265,0±6,7**	229,4±5,4
Время кровотечения, мин	3,08±0,1	3,36±0,1*	3,03±0,2
Коагуляционное звено			
Фибриноген, г/л	3,4±0,1	4,2±0,2**	3,9±0,2*
Тромбиновое время, с	11,6±0,9	13,3±1,1	11,4±0,8
Протромбиновое время, с	13,4±0,6	15,7±0,2**	14,6±0,1*
АПТВ, с	38,8±0,3	36,4±0,1*	38,4±0,4

Примечание: относительно нормы различия значимы * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

Таблица 2

Динамические показатели гемостаза при тяжелом течении клещевого риккетсиоза

Исследуемые параметры	Контрольная группа (n=20) (M±m)	Основная группа (n=7)	
		При поступлении (M±m)	Перед выпиской (M±m)
Тромбоцитарное звено			
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	230,9±6,4	209,1±3,9**	226,2±3,8
Время кровотечения, мин	3,08±0,1	3,42±0,1*	3,17±0,1
Коагуляционное звено			
Фибриноген, г/л	3,4±0,1	3,0±0,1**	3,7±0,1*
Тромбиновое время, с	11,6±0,9	14,2±0,9***	13,7±0,2*
Протромбиновое время, с	13,4±0,6	16,8±0,2**	14,3±0,2*
АПТВ, с	38,8±0,3	42,8±0,8***	39,6±0,2*

Примечание: относительно нормы различия значимы *p<0,05, ** p<0,01, ***p<0,001.

К моменту выписки больных с тяжелым течением клещевого риккетсиоза показатели тромбоцитарного звена гемостаза (p>0,05) нормализовались, в то время как в коагуляционном звене показатели были несколько выше по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что среднетяжелое течение клещевого риккетсиоза сопровождается развитием латентного ДВС-синдрома. У больных с тяжелым течением наблюдался типичный ДВС-синдром с выраженными клинико-лабораторными изменениями. Все это свидетельствует о необходимости лабораторного контроля за состоянием системы гемостаза и необходимости включения в комплекс лечения препаратов, обладающих антиагрегантными свойствами.

С этой целью мы изучили влияние препарата пентоксифиллин на систему гемостаза у больных клещевым риккетсиозом. Пентоксифиллин тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает их гибкость, снижает повышенную концентрацию фибриногена в плазме и усиливает фибринолиз. Улучшает микроциркуляцию и снабжение тканей кислородом. Препарат пентоксифиллин в таблетированной форме по 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней получали 20 больных, из них 15 со среднетяжелым течением и 5 с тяжелым течением клещевого риккетсиоза. Исследование системы гемостаза про-

водились до приема препарата, и после окончания курса лечения. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, а так же 23 пациента с клещевым риккетсиозом со среднетяжелым течением и 7 больных с тяжелым течением данной инфекции, которые не принимали пентоксифиллин.

При анализе показателей у больных со среднетяжелым течением выявлены достоверно значимые различия в коагуляционном звене гемостаза, между группой, у которых в комплекс лечения был включен данный препарат и группой пациентов, которые его не принимали (табл. 4). Уровень фибриногена к моменту выписки был ниже и приближен к нормальным величинам у больных, которые в комплекс терапевтических мероприятий получали пентоксифиллин (3,0±0,2 v.s. 3,9±0,2; p<0,05). Такая же динамика наблюдается в отношении и протромбинового времени (12,7±0,4 v.s. 14,6±0,1; p<0,05). Такие показатели как, АПТВ и тромбиновое время практически не различались с показателями группы, которые не принимали данный препарат (p>0,05).

У больных с тяжелым течением клещевого риккетсиоза до лечения пентоксифиллином было значимо снижено количество тромбоцитов по сравнению с контрольной группой (212,4±4,08; p<0,05), но уровень тромбоцитов в обеих сравниваемых группах в период реконвалесценции одинаково приблизился к показателям контроля независимо от приема препарата (p>0,05) (табл.5). В отношении показателя времени кровотечения ситуация аналогичная: между группой больных, принимавшие пентоксифиллин и пациентами, которые не принимали его, статистически значимых изменений не выявлено (3,14±0,1 и 3,17±0,1 соответственно; p>0,05).

В коагуляционном звене у больных с тяжелым течением клещевого риккетсиоза все исследуемые

Сравнительная динамика показателей гемостаза у больных клещевым риккетсиозом со среднетяжелым течением, принимавших пентоксифиллин

Исследуемые параметры	Контроль (здоровые люди, n=20) (M±m)	Группа больных не получавшие препарат (n=23, показатели перед выпиской) (M±m)	Основная группа (n=15)		
			До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	
Тромбоцитарное звено					
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	230,9±6,4	229,4±5,4	262,4±5,9	231,4±6,2	p ₁ <0,001; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
Время кровотечения, мин	3,08±0,1	3,03±0,2	3,38±0,1	3,06±0,1	p ₁ <0,001; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
Коагуляционное звено					
Фибриноген, г/л	3,4±0,1	3,9±0,2	4,5±0,2	3,0±0,2	p ₁ <0,001; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ <0,05
Тромбиновое время, с	11,6±0,9	11,4±0,8	13,02±0,7	12,3±0,4	p _{1,2,3,4} >0,05
Протромбиновое время, с	13,4±0,6	14,6±0,1	14,8±0,5	12,7±0,4	p ₁ <0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,001; p ₄ <0,05
АПТВ, с	38,8±0,3	38,4±0,4	34,6±0,2	39,6±0,4	p ₁ <0,001; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05

Примечание: p₁ — различие между контролем (здоровые люди) и основной группой до лечения; p₂ — различие между контролем (здоровые люди) и основной группой после лечения; p₃ — различие между группой, которые не получали препарат и группой, которые получали препарат; p₄ — различие между контролем (здоровые люди) и группой, которые не получали препарат.

Сравнительная динамика показателей гемостаза у больных клещевым риккетсиозом с тяжелым течением, принимавших пентоксифиллин

Исследуемые параметры	Контроль (здоровые люди, n=20) (M±m)	Группа больных не получавшие препарат (n=7, показатели перед выпиской) (M±m)	Основная группа (n=5)		
			До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	
Тромбоцитарное звено					
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	230,9±6,4	226,2±3,8	212,4±4,08	225,2±3,2	p ₁ <0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
Время кровотечения, мин	3,08±0,1	3,17±0,1	3,32±0,2	3,14±0,1	p ₁ <0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05
Коагуляционное звено					
Фибриноген, г/л	3,4±0,1	3,7±0,1	3,1±0,1	3,2±0,2	p ₁ <0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ <0,05
Тромбиновое время, с	11,6±0,9	13,7±0,2	13,9±0,4	11,1±0,6	p ₁ <0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,001; p ₄ <0,05
Протромбиновое время, с	13,4±0,6	14,3±0,2	15,6±0,3	12,9±0,4	p ₁ <0,01; p ₂ >0,05; p ₃ <0,01; p ₄ <0,05
АПТВ, с	38,8±0,3	39,6±0,2	40,3±0,6	37,9±0,4	p ₁ <0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,01; p ₄ <0,05

Примечание: p₁ — различие между контролем (здоровые люди) и основной группой до лечения; p₂ — различие между контролем (здоровые люди) и основной группой после лечения; p₃ — различие между группой, которые не получали препарат и группой, которые получали препарат; p₄ — различие между контролем (здоровые люди) и группой, которые не получали препарат.

параметры статистически значимо отличались между показателями гемостаза пациентов, у которых в лечение был включен пентоксифиллин и пациентами, не принимавшие данный препарат: уровень фибриногена (3,2±0,2 v.s. 3,7±0,1; p<0,05), тромбиновое время (11,1±0,6 v.s. 13,7±0,2; p<0,01), протромбиновое время (12,9±0,4 v.s. 14,3±0,3; p<0,01) и АЧТВ (37,9±0,4 v.s. 39,6±0,2; p<0,01). После лечения пентоксифиллином у больных с тяжелым течением клещевого риккетсиоза, значимых раз-

личий с контролем в показателях гемостаза не выявлено (p>0,05).

Таким образом, проведенное лечение с применением пентоксифиллина показало целесообразность включения данного препарата в комплекс лечебных мероприятий больным со среднетяжелым и тяжелым течением клещевого риккетсиоза. Больные препарат переносили хорошо, каких-либо побочных эффектов в процессе лечения не наблюдались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П. Лабораторные методы исследования свертывающей системы крови. — М.: Медгиз, 1962. — 189 с.
2. Баринов В.Г., Богомолов Б.П., Девяткин А.В. Изменения гемостаза при различном клиническом течении гриппа // Клиническая медицина. — 1989. — № 6. — С. 104-107.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
4. Богомолов Б.П. Изменения в системе гемостаза у больных с острым вирусным гепатитом В с печеночной энцефалопатией // Клиническая медицина. — 1997. — № 4. — С. 26-27.
5. Киреева Р.Я. Некоторые показатели свертывающей

и фибринолитической активности крови у больных рожей // Клиническая медицина. — 1970. — № 3. — С. 107-111.

6. Кузник Б.И., Патеев В.Г. Тромбгеморрагический синдром при инфекционных заболеваниях // Гематология и трансфузиология. — 1984. — № 3. — С. 39-48.

7. Мелентьева В.В. Некоторые показатели свертывающей системы крови при скарлатине у детей // Педиатрия. — 1971. — № 10. — С. 78-79.

8. Никулина М.А. Особенности клинического течения, состояния гемостаза и реологических свойств крови у больных клещевым сыпным тифом: Автореф. дис... канд. мед. наук: — Новосибирск, 2000. — 21с.

Адрес для переписки: Аитов Курбан Аитович, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ИГМУ. E-mail: aitov@mail.ru Тел. сот.: 62-10-05.

ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И УРОВНЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Т.Ю.Бедарева, Т.В.Попонникова, Т.Н.Вахрамьева

(Кемеровская государственная медицинская академия, Кемеровская областная клиническая больница, Детская клиническая больница №7 г. Кемерово)

Резюме. Исследована активность некоторых цитокинов и α -дефенсинов в остром периоде различных клинических форм и этиологических вариантов клещевых инфекций с поражением нервной системы у 49 детей. Повышение содержания ИЛ-6 и ИФН- α в крови соответствовало наиболее тяжелому течению болезни с очаговым поражением нервной системы. Выявлено угнетение продукции ИЛ-8 и ИФН- γ при клещевом энцефалите и более сохранная их активность при иксодовом клещевом боррелиозе. Полученные данные свидетельствуют о различной направленности нарушений баланса цитокинов в зависимости от этиологии и клинической формы болезни.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, антимикробные пептиды, цитокиновый статус.

CHANGES IN CYTOKINE STATUS AND ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN TICK-BORNE NEUROINFECTIONS IN CHILDREN

T.Yu. Bedareva, T.V. Poponnikova, T.N. Vachrameeva

(Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo Regional Hospital, Kemerovo Children Clinical Hospital, Russia)

Summary. Activity of some cytokines and α -defensins in acute period of different clinical forms and etiological variants of tick-borne infection with nervous system disorders in 49 children was researched. Increase of blood concentration of interleukin-6 and interferon- α promoted to the most severe disease progression with focal nervous system disorders. Decrease of interleukin-8 and interferon- γ production in tick-borne encephalitis and retentive production of cytokines in borreliosis were observed. The findings suggest different trend of cytokines disbalance depending on etiology and clinical form of disease.

Key words: borreliosis, tick-born encephalitis, antimicrobial peptides, cytokines status.

Клещевой энцефалит (КЭ), вызываемый flavivirusом, и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), возбудителем которого является спирохета комплекса *B.burgdorferi*, широко распространены на территории Сибири и относятся к группе природно-очаговых трансмиссивных инфекций. Кемеровская область остается одним из наиболее активных очагов клещевых нейроинфекций в России, ежегодно около 25% среди заболевших составляют дети в возрасте до 14 лет. Тяжесть течения и последствий очаговых форм, возможность хронического течения заболевания определяют актуальность. В настоящее время проводится активное изучение различных аспектов инфекций, передающихся иксодовыми клещами, однако, иммунопатогенетические особенности данной патологии у детей раскрыты недостаточно.

α -дефенсины относятся к семейству микробицидных белков, в значительной степени определяющих завершенность фагоцитоза и обеспечивающих инактивацию микроорганизмов на уровне клеточно-тканевых образований, пограничных к инфекции [1,5]. Противомикробные пептиды ингибируют процесс связывания липополисахарида (ЛПС) с ЛПС-связывающим белком и подавляют индуцированную продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов [8,9,10]. Дефенсины обладают противовирусной активностью, являясь мощным хемоаттрактантом для моноцитов. Цитокины — вещества белковой природы, обладающие паракринными и аутокринными эффектами, регулирующие процессы иммуногенеза, условно подразделяемые на ряд классов: интерлейкины (ИЛ), ростовые факторы, колониестимулирующие

факторы, хемокины, интерфероны (ИФН), фактор некроза опухоли (ФНО). Цитокины определяют направление дифференцировки Т-хелперов в Th1— и Th2— клетки. Учитывая возможность развития клещевой инфекции вирусной, бактериальной и смешанной этиологии, изменения показателей α -дефенсинов и цитокинов могут иметь прогностическое значение [4,6,8].

Цель настоящего исследования — изучение цитокинового статуса (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- α , ИФН- γ) и изменений уровня α -дефенсинов при клещевых нейроинфекциях у детей.

Материалы и методы

Исследована сыворотка крови 49 больных острыми клещевыми нейроинфекциями. Этиологическая структура представлена клещевым энцефалитом (20 чел., 40,3%), иксодовым клещевым боррелиозом (23 чел., 47,8%) и их сочетанием (6 чел., 11,9%). Среди клинических вариантов клещевого энцефалита преобладала лихорадочная форма — 8 чел., 16,3%, менингеальная — 6 чел., 12,2%, очаговая форма — 2 чел., 4,1%. В структуре иксодового клещевого боррелиоза преобладал общеинфекционный синдром (21 чел., 42,8%), локальные формы встречались в 4 (8,2%) случаев. Микст-инфекция протекала в виде лихорадочной и менингеальной форм (6 чел., 12,3% и 2 чел., 4,1% соответственно).

Определение специфических антител (IgG, IgM) к *B.burgdorferi* в парных сыворотках крови проводилось методом ИФА (ELISA) при помощи стандартных диагностических наборов («ДАКО»,

Дания). Антитела к вирусу клещевого энцефалита определялись в реакции РТГА с антигеном вируса и методом ИФА. Определение концентрации цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН α , ИФН γ) в сыворотке крови проводили с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) согласно инструкциям, прилагаемым к диагностическим наборам. Учет результатов производили на иммуноферментном анализаторе «Униплан» (Россия). Количество выражали в пикограммах на миллилитр (pg/ml).

Содержание дефензинов в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Контролем служил HNP-1 (human neutrophil peptide-1). Плазму получали путём центрифугирования при 3000 об/мин крови, взятой с консервантом (3,8% цитрат натрия) в соотношении 9:1. Концентрацию выражали в нанограммах на миллилитр (ng/ml).

Забор материала (сыворотка и плазма крови, СМЖ) осуществлялся в период разгара клинических проявлений (в первые 3 дня болезни) и через 14 дней. Окончательный диагноз подтверждался комплексной экспертной комиссией с учетом эпидемиологического анамнеза, результатов иммунологических реакций, клинических особенностей и данных ликворологического исследования у больных менингеальными формами. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров, отрицавших факт присасывания клеща. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием корреляционного анализа. Значимость различий показателей определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования у больных с общеинфекционным синдромом боррелиозной этиологии выявлено увеличение концентрации α -дефенсина ($121 \pm 8,5$ ng/ml) и ИЛ-1 α ($424,2 \pm 187$ pg/ml), со снижением уровня ИЛ-1 α ($134,8 \pm 101,1$ pg/ml) в динамике заболевания ниже уровня контрольной группы ($273,1 \pm 102,9$ pg/ml). При этом концентрация α -дефенсина не достигала нормальных показателей ($75 \pm 4,9$ ng/ml) к моменту клинического выздоровления. В первые дни болезни отмечено повышение уровня ИЛ-8 до $194,1 \pm 53,4$ pg/ml (в контрольной группе $99,8 \pm 22,7$ pg/ml). В динамике заболевания у большинства больных концентрация ИЛ-8 увеличивалась, обратно коррелируя с выраженностью клинических проявлений общеинфекционного синдрома ($r = 0,8$, $p < 0,05$). Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови составляла $314,9 \pm 19,1$ pg/ml, что свидетельствует о повышении данного показателя относительно нормы ($251,3 \pm 0,5$ pg/ml) и снижалась по мере регресса симптомов общей интоксикации до $262,2 \pm 9,2$ pg/ml в динамике заболевания. Уровень ИЛ-10 достигал $17,1 \pm 2,9$ pg/ml, снижаясь до $3,1 \pm 0,23$ pg/ml, приближаясь к нормальным значениям. ИФН- α у большей части больных данной группы был повышен до $47,1 \pm 15,2$ pg/ml с тенденцией к последующему снижению в периоде ранней реконвалесценции, тогда как у остальных (24%) отмечено его многократное повышение в динамике. ИФН- γ повышался значительно ($204 \pm 40,8$ pg/ml), со снижением в динамике заболевания

до $123,8 \pm 13,6$ pg/ml. Известно, что на считывание генов ИФН-регулирующего фактора влияет не только вирусная РНК, но и ИЛ-1 [2], что находит подтверждение в данном исследовании ($r = 0,7$, $p < 0,05$).

Локальные формы ИКБ, несмотря на слабую выраженность общеинфекционных проявлений, протекали с повышением содержания ИФН- α до $5,3 \pm 1,9$ pg/ml, и максимальным увеличением концентрации ИФН- γ ($451,9 \pm 41,2$ pg/ml).

При лихорадочной форме клещевого энцефалита концентрация ИФН- γ достоверно не отличалась от нормы и составляла в среднем $52,1 \pm 12,1$ pg/ml, без динамики в течение острого периода заболевания. Концентрация α -дефенсина характеризовалась незначительным повышением ($91 \pm 23,4$ ng/ml), и снижением в периоде ранней реконвалесценции ($69 \pm 19,4$ ng/ml). Уровень ИЛ-1 α снижался до $167,0 \pm 131$ pg/ml, с последующим увеличением до $171,9 \pm 109$ pg/ml ($p > 0,05$), не достигая уровня контрольной группы. В данной группе больных уровень ИЛ-6 не отличался от показателей в контрольной группе на всем протяжении болезни ($p > 0,05$). Концентрация ИЛ-8 составляла $49,1 \pm 2,1$ pg/ml, с незначительным ($p > 0,05$) повышением в динамике до $61,8 \pm 4,5$ pg/ml. Уровень ИЛ-10 повышался незначительно ($2,2 \pm 0,2$ pg/ml) и в динамике несколько снижался ($2 \pm 0,3$ pg/ml, $p > 0,05$). Лихорадочная и менингеальная формы КЭ протекали на фоне повышения ИФН- α ($1,7 \pm 0,8$ pg/ml, $p > 0,05$) без динамики в течение заболевания.

Лихорадочная форма микст-инфекции протекала на фоне увеличения концентрации α -дефенсина $131 \pm 10,1$ ng/ml. В период регресса общеинфекционного синдрома данный показатель снижался, не достигая нормальных значений ($79 \pm 8,1$ ng/ml). Концентрация ИЛ-10 также увеличивалась в первые дни болезни ($13,4 \pm 4,1$ pg/ml, $p < 0,05$) с последующим снижением ($4,8 \pm 0,8$ pg/ml), не достигая нормальных значений ($p < 0,05$). При микст-инфекции концентрация ИЛ-8 снижалась в динамике, однако, статистически значимой разницы показателей обнаружено не было ($p > 0,05$). Уровень ИЛ-6, обладающего выраженными пирогенными свойствами, в данной группе больных повышался более значительно (в сравнении с моноинфекцией), и составлял $308,9 \pm 11,2$ pg/ml ($p < 0,05$), впоследствии снижаясь до $259,5 \pm 7,9$ pg/ml ($p > 0,05$). Лихорадочная форма микст-инфекции протекала на фоне более длительной гипертермии ($p < 0,05$) в отличие от моноинфекций КЭ и ИКБ.

При менингеальном синдроме КЭ выявлено изменение цитокинового профиля в виде снижения ИЛ-1 α ($116,1 \pm 91,1$ pg/ml), незначительного повышения ИЛ-10 ($3,3 \pm 0,8$ pg/ml) и повышения уровня ИЛ-1 α в динамике. Отличительной чертой очаговой формы КЭ явилось увеличение концентрации ИЛ-10 и ИЛ-6 в течение заболевания ($16,2 \pm 1,1$ и $272,9 \pm 1,9$ pg/ml соответственно). Согласно современным данным, избыток противовоспалительных цитокинов может приводить к снижению противоинфекционной защиты и выступать в качестве одного из основных факторов хронизации процесса при инфекциях с внутриклеточной локализацией возбудителя. Уровень α -дефенсина, напротив, был максимальным в разгар клинических проявлений в этой группе больных ($145 \pm 21,8$ ng/ml), со снижением в динамике заболевания. Известно, что дефенсины ингибируют синтез ИЛ-10 [1], о чем может свидетельствовать обратная корреляция концентрации α -дефенсина

и ИЛ-10 в данной группе больных. Концентрация ИФН- α повышалась, составляя $15,5 \pm 1,9$ pg/ml без достоверных изменений в динамике. Повышение концентрации ИФН- γ в данной группе больных было менее выраженным ($76,8 \pm 16,2$ pg/ml), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [3].

При менингеальной форме КЭ в остром периоде концентрация α -дефенсина составляла $82,1 \pm 4,8$ ng/ml, снижаясь, достигала практически нормальных показателей в периоде ранней реконвалесценции ($59,3 \pm 6,9$ ng/ml). Концентрация ИЛ-8 снижалась в разгар клинических проявлений, с незначительным ($p > 0,05$) повышением в динамике. Уровень ИЛ-10 повышался незначительно (до $3,6 \pm 0,7$ pg/ml) и в динамике несколько снижался ($1,9 \pm 0,9$ pg/ml, $p > 0,05$). В данной группе больных выявлено повышение уровня ИЛ-6 до $257,9 \pm 6,9$ pg/ml, ($p > 0,05$) со снижением в динамике заболевания до нормальных значений. Отмечено, что воспалительные изменения в ликворе коррелируют с увеличением уровня дефенсинов, а длительно сохраняющееся повышение может свидетельствовать о затяжном течении менингита, что характеризует продолжающийся воспалительный процесс, и может способствовать объективизации тяжести течения инфекции, несмотря на регресс общеинфекционных и менингеальных симптомов и нормализацию лейкоцитарной формулы. Общемозговые симптомы, такие как головная боль, тошнота, рвота, менингеальный симптомокомплекс, встречались реже при моноинфекции, а степень их выраженности уменьшалась по мере увеличения возраста, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [7].

Баланс цитокинов определяет направление дифференцировки Т-хелперов. ИФН- γ обладающий выраженной способностью активировать нейтрофилы, клетки моноцитарно-макрофагального ряда и клетки — натуральные киллеры, является отрицательным сигналом для Th2 типа иммунного ответа, а ИЛ-10, играющий роль в переключе-

нии клеточного иммунитета на специфический гуморальный, оказывает негативное действие на Th1 [2]. Антигены боррелий стимулируют гуморальный иммунитет. Так, концентрация цитокина Th2 — ИЛ-10 в сыворотке крови больных общеинфекционным синдромом боррелиозной этиологии и сочетанной инфекции значимо выше больных лихорадочной формой КЭ ($p < 0,05$).

Таким образом, повышение концентрации ИЛ-1 в первые дни заболевания со снижением в периоде реконвалесценции характерно для доброкачественного течения клещевых нейроинфекций и коррелирует с концентрацией ИЛ-8. Снижение уровня ИЛ-1 в период разгара характерно для течения заболевания с очаговым поражением нервной системы. Повышение уровня концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови больных в динамике заболевания клещевыми инфекциями может служить маркером возможного развития тяжелых форм заболевания с поражением нервной системы. Выявленные низкие показатели концентрации ИФН- γ в разгар болезни, а также снижение данного показателя в динамике, свидетельствуют о нарушении клеточного звена иммунной защиты и характерны для очаговой формы клещевого энцефалита. Боррелиозная инфекция протекает на фоне преобладания Th-2 типа иммунного ответа. При микст-инфекции выявлен более высокий уровень дефенсинов в сравнении с моно-инфекциями. Полученные данные позволяют рассматривать дефенсины в качестве острофазных показателей воспаления, участвующих как в клеточном, так и гуморальном звеньях патогенеза. Выявленные иммунопатогенетические особенности различных проявлений клещевых инфекций могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания на ранних этапах инфекции с целью своевременного проведения соответствующей терапии и предупреждения хронизации процесса.

Исследование поддержано грантом Президента РФ МД-3485.2007.7

ЛИТЕРАТУРА

1. Кокряков В.Н., Ковальчук Л.В., Алешина Г.М., Шамова О.В. Катионные противомикробные пептиды как регуляторные факторы иммунитета: мультифунк-

циональность // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2006. — №2. — С. 98-105.

2. Кузнецов В.П. Интерфероны в каскаде цитокинов:

Содержание цитокинов (pg/ml) и дефенсинов (ng/ml) в сыворотке крови пациентов в остром периоде клещевых инфекций

Этиология	Клин. формы	ИКБ (n=23)		КЭ (n=20)			МИКСТ (n=6)		Контроль (n=30)
		Об/инф.	Локал.	Лихор.	Менинг.	М/энцеф.	Общеинф.	Менинг.	
ИЛ-1	1	424,2±187*	284,2±124,2	167,0±131*	178,0±127*	116,1±91,1*	271,9±179	254±145,1	273,1±102,9
	2	134,8±101,1*	256,2±167,8	171,9±109*	198,3±112,1*	138,2±14,1*	274,9±156,1	261,3±187,9	
ИЛ-6	1	314,9±19,1	301,1±11,2	250,3±0,9	257,9±6,9	248,9±5,4	308,9±11,2	313,6±13,2	251,3±0,5
	2	262,2±9,2	288,1±15,1	247,1±1,1	251,3±0,8	272,9±1,9*	259,5±7,9	301,9±11,2	
ИЛ-10	1	17,1±2,9*	14,1±2,3*	2,2±0,2	3,6±0,7	3,3±0,8	13,4±4,1	12,1±3,2*	1,4±0,4
	2	3,1±0,23	1,6±1,2	2±0,3	1,9±0,9	16,2±1,1*	4,8±0,8	6,1±1,3	
ИФН- α	1	47,1±15,2*	5,3±1,9*	1,7±0,2	1,6±0,9	15,5±1,9*	14,7±2,3*	11±11,2*	0,01±0,001
	2	32±17,2*	3,4±1,3*	1,76±0,9	1,63±0,8	14,7±1,1*	6,5±1,1*	5,1±1,3	
ИФН- γ	1	204±40,8*	451,9±41,2*	52,1±12,1	214,5±10,3*	76,8±16,2	245±13,7*	234,9±10,2*	37,3±6,4
	2	123,8±13,6	234±46,1*	50,8±8,2	43,1±10,4	54,1±2,9	46±16,1	45±9,8	
ДФС	1	121±8,5*	-	69±19,4*	82,1±4,8*	145±21,8*	131±10,1*	102,2±8,8*	30,6±5,2
	2	75±4,9*	-	69±19,4*	59,3±6,9*	94,1±13,7*	79±8,1*	94±15,7*	

Примечание: * — $p < 0,005$.

исторический и современный аспекты // Антибиотики. 1998. — №5. — С. 28-40.

3. Моргацкий Н.В., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. Иммунопатогенетические особенности клещевого энцефалита у детей и новые подходы к терапии // Медицинская иммунология. — 2007. — Т.9. — №2-3. — С. 235-236.

4. Насырова Р.Ф., Рязанцева Н.В., Жукова Н.Г. и др. Молекулярные и клеточные основы патогенеза клещевого энцефалита // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — Приложение 1. — С. 42-51.

5. Пигаревский В.Е. Полиморфноядерный лейкоцит и макрофаг в реакциях гиперчувствительности // Архив патологии. — 1983. — №11. — С. 14-22.

6. Пирогова Н.П., Карпова М.Р., Новицкий В.В. Избранные вопросы состояния клеточных факторов резистентности при клещевых природно-очаговых микст-инфекциях. // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — Прил. 1. — С. 144-150.

7. Попонникова Т.В., Пиневиц О.С., Бедарева Т.Ю., Вахрамеева Т.Н. Особенности терапии в остром периоде клещевых микст-инфекций с поражением нервной системы у детей и подростков // Сибирский консилиум. 2007. — №8. — С.11-15.

8. Чалый Ю.В., Котлинский К.В., Шолух А.М., Войтенко Н.Н. Изучение закономерностей индукции синтеза ИЛ-8 под действием нейтрофильных дефензинов in vitro // Медицинская иммунология. — 2005. — Т.7. №5-6. — С. 579-582.

9. Van Wetering, Mannesse-Lazeroms S.P.G., Van Sterkenburg M.A.J.A., et al. Effect of defensins on interleukin-8 synthesis in airway epithelial cells. // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 272— L888— L896.

10. Scott M.G., Vreugdenhil A.C., Buurman W.A. et al. Cationic antimicrobial peptides block the binding of lipopolysaccharide (LPS) to LPS binding protein. // Immunol. — 2000. — Vol. 164 — P. 549-553.

Адрес для переписки: Бедарева Татьяна Юрьевна, врач-невролог, аспирант кафедры неврологии ГУЗ Кемеровская областная больница. 8(3842)521689. bt528320@rambler.ru.

© ВАХРАМЕЕВА Т.Н., ПОПОННИКОВА Т.В., ВАВИН Г.В., БЕДАРЕВА Т.Ю. — 2008

СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОД ЗАВИСИМОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И РЕГУЛЯТОРНЫХ СВОЙСТВ ДЕФЕНЗИНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Т.Н. Вахрамеева, Т.В. Попонникова, Г.В. Вавин, Т.Ю. Бедарева

(Кемеровская государственная медицинская академия; Кемеровская областная клиническая больница)

Резюме. Исследовано состояние кислород зависимой функциональной активности лейкоцитов периферической крови и регуляторных свойств дефензинов при различных клинических формах клещевых инфекций у 52 больных. Анализ биоцидности нейтрофилов при менингеальных формах микст-инфекций и моно-инфекций показал максимальную функциональную активность клеток в остром периоде микст-инфекций в отличие от иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита.

Ключевые слова: кислород зависимая функциональная активность лейкоцитов, клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит.

CONDITION OF OXIGEN DEPENDED FUNCTIONAL ACTIVITY OF LEUKOCYTES OF PERIFERAL BLOOD AND REGULATIVE PECULIARITIES OF DEFENSINS IN DIFFERENT CLINICAL FORMS OF TICK-BORENE INFECTIONS

T.N. Vakhrameeva, T.V. Poponnikova, G.V. Vavin, T.Yu. Bedareva

(Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo Regional Hospital, Kemerovo, Russia)

Summary. Condition of oxygen depended functional activity of peripheral blood leukocytes and regulative peculiarities of the defensins in 52 patients with different clinical forms of tick-borne infections were researched. Analysis of the biocide activity of neutrophils showed that the functional activity in the meningeal forms of mixed infections during acute period was more manifesting then in cases of tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis.

Key words: oxygen depended functional activity of leukocytes, tick-born borreliosis, tick-born encephalitis.

В настоящее время активно изучаются значение и роль нейтрофилов в противовирусной защите. Нейтрофилы обладают защитным потенциалом, который реализуется при их активации. Одним из таких защитных факторов являются дефензины, рассматриваемые в качестве соединений, опсонизирующих микроорганизмы при фагоцитозе и воспалении [2,3,4]. Наряду с этой активностью, дефензины могут проявлять функциональные свойства, важные в реализации защитно-приспособительных реакций организма, как при инфекции, так и воздействии других неблагоприятных факторов окружающей среды. Известна их роль в повышении проницаемости сосудов микроциркуляторного русла как непосредственно, так и путем дегрануляции тучных клеток, а следова-

тельно и способность влиять на течение фагоцитарного и воспалительных процессов, выступая в роли регуляторных молекул [2,4,9]. Как показали проведенные ранее исследования, дефензины обладают противовирусной активностью и являются мощным хемоаттрактантами для моноцитов. При стимуляции нейтрофилов дефензины выделяются во внеклеточное пространство и накапливаются в биологических жидкостях организма. Поэтому эти катионные белки способны оказывать не только защитное, но и повреждающее действие на организм хозяина, обладая цитотоксической активностью [1,4,5,10]. Исследование изменений регуляторных свойств дефензинов и состояния кислород зависимой функциональной активности лейкоцитов периферической крови при инфекционной

патологии является актуальной теоретической и практической задачей. При клещевых инфекциях с поражением нервной системы данные аспекты системного воспалительного процесса изучены недостаточно [7,8].

Цель работы — определение содержания дефензинов в крови при различных клинических формах клещевых инфекций в динамике заболевания и оценка диагностической и прогностической значимости показателей дефензинов в качестве критерия системного воспалительного ответа при данной патологии.

Материалы и методы

Содержание дефензинов в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Контролем служил HNP-1 (human neutrophil peptide-1). Плазму получали путём центрифугирования при 3000 об/мин крови, взятой с консервантом (3,8% цитрат натрия) в соотношении 9:1. замороженные образцы плазмы до исследования хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для определения цитохимических показателей функциональной активности лейкоцитов периферической крови использовался спонтанный НСТ-тест. Реакция основана на восстановлении нитросинего тетразолия до диформаза. Результат выражался в процентах диформаза-позитивных клеток на 100 нейтрофилов. Для определения функционального резерва нейтрофилов проводился индуцированный НСТ-тест с использованием в качестве индуктора 0,1% раствора зимозана (Sigma, США).

Индекс стимуляции (ИС) рассчитывался отношением показателей иНСТ и сНСТ-тестов. НСТ — тест определяет итоговую реакцию одной из ключевых ферментативных систем, ответственных за цитотоксический потенциал лейкоцитов, за счёт вырабатываемых ими активных форм кислорода, а их дополнительная стимуляция выявляет функциональные резервы биоцидности клеток. Поэтому результаты, получаемые при постановке НСТ-теста, достоверно отражают не только сам процесс повреждения, но и динамику его развития и исход [6].

Проведен анализ 52 клинических случаев клещевых инфекций, обследованных и получивших лечение в клинике неврологии КемГМА. Среди обследованных больных клещевой энцефалит (КЭ) диагностирован в 19 (37%) случаях, иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) — в 7 (14%), гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) — в 2 (4%), микст-инфекция КЭ и ИКБ — в 20 (45%), ИКБ и ГАЧ — в 1 (2%).

Лихорадочные формы клещевых инфекций составили — 34 (65%) случая, менингеальные — 15 (29%), менингоэнцефалитические — 3 (6%).

Этиология инфекций подтверждена иммунологическими методами. Определение специфических антител (IgG, IgM) к возбудителю ИКБ — в парных сыворотках крови проводили методом ИФА (ELISA) при помощи стандартных диагностических наборов («ДАКО», Дания). Антитела к вирусу КЭ определяли в реакции торможения гемагглютинации с антигеном вируса по общепринятой методике. Специфические антитела (IgG, IgM) к МЭЧ и ГАЧ в парных сыворотках крови у всех больных

определяли методом ИФА с использованием рекомбинантных тест-систем производства ООО «Омикс (С-Пб). Всем больным проведены общие клинические, биохимические и нейрофизиологические исследования в динамике заболевания.

Результаты и обсуждение

При лихорадочных формах заболевание развивалось во всех случаях остро, с подъёма температуры тела до $38-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, сохранявшегося в течении 5-10 дней. У 4,3% до развития лихорадки наблюдались продромальные симптомы в виде недомогания, снижения аппетита, головной боли и боли в мышцах. При лихорадочной форме микст — инфекции отмечено более длительное течение лихорадки в сравнении с моно-инфекциями ($p<0,05$) КЭ и ИКБ. Общемозговые симптомы, такие как головная боль, тошнота, рвота, симптомы менингизма, встречались реже при моно-инфекции, а степень их выраженности уменьшалась по мере увеличения возраста.

При изучении особенностей клинического анализа крови было выявлено, что общее количество лейкоцитов в большинстве случаев (51-68%) соответствовало норме на всем протяжении болезни. Однако, у детей раннего возраста лейкоцитоз имел место в 15,4%, а в 21,6% наблюдалась лейкопения. Отмечено, что количество лейкоцитов коррелировало с выраженностью лихорадки. Тенденция к сдвигу лейкоцитарной формулы влево на второй неделе болезни наблюдалась практически у всех больных ($p<0,01$), однако склонность к наиболее быстрой нормализации соотношения палочкоядерных и сегментоядерных форм нейтрофилов отмечалась у подростков ($p<0,05$), наблюдалось умеренное повышение СОЭ, часто не сопровождавшееся лейкоцитозом. С первых дней болезни при лихорадочной форме микст-инфекций наблюдался лимфоцитоз до $39,3\pm 2,6\%$, который постепенно снижался на протяжении последующих дней до $40,3\pm 3,1\%$, что существенно не отличалось от лихорадочных форм моно-инфекций. Нормализация указанных изменений происходила на 4-6 сутки от начала заболевания.

Сравнительный анализ показателей НСТ-теста и их динамики при соответствующих клинических формах КЭ и ИКБ выявил закономерно максимальную мобилизацию биоцидного потенциала при микст-инфекциях в отличие от моно-инфекций. Так, при лихорадочной форме КЭ в остром периоде с-НСТ-тест составлял $5,7\pm 0,2\%$, что значительно меньше в сравнении с микст-инфекцией ($p<0,05$). И-НСТ был несколько ниже, чем при микст-инфекциях, составляя в среднем $35,2\pm 2,5\%$ ($p>0,05$), а ИС существенно превышал данный показатель при микст-инфекциях, составляя $6,1\pm 0,4$ ($p<0,05$). В период регресса общеинфекционных проявлений с-НСТ-тест при лихорадочной форме КЭ незначительно снижался ($5,4\pm 0,2\%$), достоверно не отличаясь от нормы, а и-НСТ-тест повышался до $39,6\pm 2,6\%$. Резерв биоцидности нейтрофильных гранулоцитов существенно повышался в динамике, что проявлялось ростом ИС до $7,8\pm 0,4$ ($p<0,05$).

При ИКБ в стадии ранней диссеминации в разгар клинических проявлений с-НСТ-тест был выше, чем при лихорадочной форме КЭ, составляя в среднем $7,3\pm 0,8\%$ ($p<0,05$), но несколько ниже,

чем при микст-инфекциях ($p > 0,05$). В период регресса общеинфекционного синдрома данный показатель приближался к нормальным значениям ($6,0 \pm 0,3$).

Показатели и-НСТ существенно не отличались от таковых при лихорадочной форме КЭ в соответствующие периоды, но были ниже, чем при микст-инфекциях, составляя в среднем $37,2 \pm 2,5\%$ в первые дни и $42,2 \pm 2,4\%$ в период ранней реконвалесценции. ИС в остром периоде составлял $6,7 \pm 0,4$, что значительно больше в сравнении с микст-инфекциями ($p < 0,01$) и сопоставимо с данным показателем при лихорадочной форме КЭ. В период регресса общеинфекционных проявлений ИС при ИКБ повышался до $7,9 \pm 0,5$, что также сопоставимо с данным показателем при КЭ и выше, чем при микст-инфекциях ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей количества дефензинов и их динамики при соответствующих клинических формах КЭ и ИКБ выявил закономерно максимальные значения при микст-инфекциях в отличие от ИКБ и КЭ. Так, при лихорадочной форме КЭ в остром периоде показатели дефензинов составляли $84,0 \pm 18,5$ ng/ml, что значительно меньше в сравнении с микст-инфекциями и ИКБ ($p < 0,05$). В период регресса общеинфекционных проявлений количество дефензинов при лихорадочной форме КЭ снижалось до $65,0 \pm 12,3$ ng/ml, достигая практически нормальных показателей.

При ИКБ в стадии ранней диссеминации в разгар клинических проявлений уровень дефензинов был выше, чем при лихорадочной форме КЭ, составляя в среднем $115,0 \pm 17,4$ ng/ml ($p < 0,05$), и несколько ниже, чем при микст-инфекциях ($124,0 \pm 9,8$). В период регресса общеинфекционного синдрома данный показатель снижался, не достигая нормальных значений и составлял $82,0 \pm 7,3$ ng/ml при ИКБ, что также сопоставимо с данным показателем при микст-инфекциях ($87,0 \pm 8,7$ ng/ml), и несколько выше, чем при КЭ.

В динамике заболевания уровень дефензинов имел тенденцию к восстановлению и соответствовал клинической выраженности общеинфекционного синдрома в определенные периоды заболевания. При микст-инфекциях отмечался закономерно более высокий уровень дефензинов в сравнении с моно-инфекциями. Выше изложенное позволяет рассматривать дефензины в качестве острофазных показателей воспаления, характеризующих степень участия нейтрофилов в этой реакции. Полученные данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы участвуют в антимикробной защите не только в качестве фагоцитов, но и как клетки, продуцирующие биологически активные продукты с регуляторными свойствами.

При анализе клинических проявлений менингеальной формы установлено, что тяжесть заболевания существенно уменьшалась с возрастом детей, по-видимому, связано с особенностями созревания иммунной системы. Длительность лихорадки колебалась от 7,8 до 13,6 дней, причём продолжительность второй лихорадочной волны при двухволновом течении при микст-инфекции была больше ($7,4 \pm 0,8$ дня), чем при КЭ ($5,9 \pm 0,8$ дня) и не отличалась при ИКБ. Выраженность синдрома интоксикации также уменьшалась с возрастом, составляя в среднем от 4,2 до 7,8 дня. Менингеальные симптомы при микст-инфекции

сохранялись в течении $11,9 \pm 0,9$ дня в отличие от КЭ ($6,3 \pm 0,8$ дня) и ИКБ ($7,2 \pm 0,6$ дня). При этом в ликворе цитоз составлял $69,8 \pm 11$ клеток в 1 мкл. при микст-инфекции, что меньше, чем при КЭ ($97,9 \pm 14,7$) и ИКБ ($73,2 \pm 59,9$). Продолжительность общемозговых изменений коррелировало с воспалительными изменениями в ликворе. Значимой связи уровня лейкоцитоза в периферической крови с изменениями ликворе не выявлено.

При менингеальной форме микст-инфекции отмечено значительное возрастание биоцидности нейтрофильных гранулоцитов, что проявлялось увеличением показателей с-НСТ-теста до $13,8 \pm 0,9\%$, что в 1,7 раз больше, чем при лихорадочной форме. Выраженное увеличение биоцидности нейтрофилов в остром периоде менингеальной формы микст-инфекции коррелировало со среднемаксимальной температурой тела ($r = 0,67$, $p < 0,05$) и воспалительными изменениями в ликворе ($r = 0,5$, $p < 0,05$). Индуцированный НСТ-тест возрастал до $48,8 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с лихорадочной формой, однако ИС при этом значительно снижался — до $3,2 \pm 0,3$, что в 1,5 раз ниже, чем при лихорадочной форме ($p < 0,01$).

При повторном исследовании, которое проводилось при купированном общеинфекционном синдроме и в условиях нормального состава ликвора в большинстве случаев с-НСТ-тест снижался до $10,7 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), превышая данный показатель при лихорадочной форме в 1,76 раз. Индуцированный НСТ-тест при повторном исследовании возрастал незначительно — до $53,8 \pm 2,5\%$. Однако, существенное возрастание показателей ИС — до $5,8 \pm 0,3$, что в 1,8 раз больше в сравнении с острым периодом, характеризовало закономерное повышение биоцидного потенциала нейтрофилов и соответствовало регрессу клинических симптомов. При этом ИС не достигал значений, выявленных при лихорадочной форме.

Тенденция к максимальной мобилизации биоцидного потенциала отмечалась и при менингеальных формах моно-инфекций, но выраженность этих значений была меньше, чем при микст-инфекции. Так, при менингеальной форме КЭ в остром периоде с-НСТ-тест был значительно ниже, чем при микст-инфекции ($p < 0,01$), в динамике прослеживалась тенденция к нормализации данного показателя, который снижался до $7,96 \pm 0,83\%$. ИС в остром периоде был выше уровня, отмеченного при микст-инфекции ($p < 0,05$), и возрастал в динамике до $6,4 \pm 0,62$, характеризуя восстановление биоцидного потенциала и соответствуя нормализации общего состояния, коррелируя при этом с регрессом воспалительных изменений в ликворе ($r = -0,6$, $p < 0,05$).

При ИКБ с-НСТ-тест повышался до $7,7 \pm 0,8\%$, что в 1,8 раз меньше, чем при микст-инфекции ($p < 0,01$), и снижался в динамике заболевания. ИС составлял $5,9 \pm 0,4$ и впоследствии повышался до $7,0 \pm 0,3$. Данный показатель как в остром периоде, так и в период ранней реконвалесценции превышал таковой при менингеальной форме микст-инфекции и КЭ, что свидетельствует о снижении кислород зависимой биоцидности нейтрофильных гранулоцитов и максимальной сохранности биоцидного потенциала при ИКБ.

Анализ биоцидности нейтрофилов при менингеальных формах микст-инфекции и моно-

инфекций показал максимальную функциональную активность клеток в остром периоде микст-инфекции. При моно-инфекциях биоцидная активность нейтрофильных гранулоцитов менее выражена, а ее резервы существенно не отличались от нормы.

Сравнительный анализ показателей количества дефензинов и их динамики при соответствующих клинических формах КЭ и ИКБ выявил закономерно максимальные значения при микст-инфекции в отличие от ИКБ и КЭ. Так, при менингеальной форме КЭ в остром периоде показатели дефензинов составляли $80 \pm 8,5$ ng/ml, что значительно меньше в сравнении с микст-инфекцией ($110 \pm 6,3$ ng/ml) и несколько выше, чем при ИКБ в стадии ранней диссеминации в разгар клинических проявлений ($65 \pm 9,3$ ng/ml).

В период регресса общеинфекционных проявлений количество дефензинов при менингеальной форме КЭ значительно снижалось до $62 \pm 8,3$ ng/ml, достигая практически нормальных показателей. При микст-инфекции уровень дефензинов был выше, чем при менингеальной форме КЭ, и составлял в среднем $90 \pm 7,4$ ng/ml ($p < 0,05$), значительно превышая таковые значения при ИКБ ($50 \pm 6,8$ ng/ml, $p < 0,05$), колебания которых были в пределах нормальных показателей уровня дефензинов.

Отмечено, что развивающиеся воспалительные изменения в ликворе коррелируют с ростом уровня дефензинов, а длительно сохраняющееся повышение свидетельствовать о затяжном течении менингита, что характеризовало продолжавшийся воспалительный процесс, и может способствовать объективизации тяжести течения инфекции не смотря на регресс общеинфекционных и менингеальных симптомов и нормализацию лейкоцитарной формулы.

При менингоэнцефалической форме наблюдалось тяжелое состояние с выраженными симптомами интоксикации и общемозговыми симптомами, угнетения сознания до уровня сопора и комы. В нескольких случаях отмечался судорожный синдром, а также определялись различные очаговые симптомы. Менингеальный синдром и общеинфекционные проявления были более продолжительными при микст-инфекции в отличие от КЭ. Как и при менингеальной форме микст-инфекции при менингоэнцефалите наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Воспалительные изменения в ликворе проявлялись смешанным или лимфоцитарным цитозом $144,5 \pm 37,3$ клеток в 1 мкл.

Показатели сНСТ-теста при менингоэнцефалите смешанной этиологии варьировали от 2,6 до 12,7%, что меньше, чем при менингите ($p < 0,05$). Отмечались низкие показатели иНСТ-теста $28,0 \pm 2,6\%$, что в 1,7 раз ниже в сравнении с менингитом ($p < 0,01$). ИС снижался до $2,1 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), что в 2,7 раз ниже в сравнении с менингеальной формы и в 3,1 раз ниже в сравнении с лихорадочной формой. Снижение показателей ИС в сочетании с нарастанием значений сНСТ-теста в динамике соответствовало неблагоприятному течению болезни.

Угнетение биоцидной активности нейтрофилов при менингоэнцефалите в сравнении с менингитом наблюдалось и при КЭ. Показатель с-НСТ-теста в первые дни болезни составлял $6,9 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$), но в динамике, в отличие от менингоэнцефалит при микст-инфекции, несколько снижался,

составляя в среднем $6,2 \pm 0,3\%$. Индуцированная биоцидная активность клеток была сопоставима с данным показателем при микст-инфекции, составляя $39,7 \pm 1,6$ остром периоде и $38,2 \pm 2,5\%$ в период регресса общеинфекционных проявлений. ИС был существенно выше, чем при микст-инфекции и составлял $5,0 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), но в последующем снижался до $4,5 \pm 0,5$, характеризуя тенденцию к истощению биоцидного потенциала нейтрофилов, но оставаясь в 2 раза выше, чем при микст-инфекции. При менингоэнцефалитической форме КЭ, не смотря на тенденцию к угнетению биоцидности нейтрофилов, отмечен более высокий уровень биоцидного потенциала клеток, что характеризует относительную сохранность репаративных способностей организма и соответствует менее тяжелому течению болезни при КЭ в сравнении с микст-инфекцией микст-инфекции.

При менингоэнцефалитической форме течения инфекции отмечались и наибольшие темпы нарастания концентрации дефензинов в отличие от лихорадочных и менингеальных форм.

Анализ показателей количества дефензинов и их динамика при соответствующих клинических формах КЭ и микст-инфекции выявил закономерно максимальные значения при микст-инфекции микст-инфекций в отличие от КЭ.

Таким образом, в динамике заболевания уровень дефензинов имел четкую тенденцию к восстановлению и соответствовал клинической выраженности общеинфекционного синдрома в определенных периоды инфекционного процесса. При микст-инфекции отмечалась закономерно более высокий уровень дефензинов в сравнении с моноинфекциями. Выше изложенное позволяет рассматривать дефензины в качестве острофазных показателей воспаления, характеризующих степень участия нейтрофилов в этой реакции. Полученные данные свидетельствуют о том, что нейтрофилы участвуют в антимикробной защите не только в качестве фагоцитов, но и как клетки, продуцирующие биологически активные продукты с регуляторными свойствами. При этом иммунопротективное действие дефензинов служит положительным моментом в подавлении постинфекционной иммуносупрессии. Отмечено, что уровни концентрации дефензинов при менингеальной форме заболевания были менее выраженными, чем при лихорадочной, что обусловлено их накоплением в очаге преимущественного действия инфекционного агента. При этом воспалительные изменения в ликворе коррелировали с ростом уровня дефензинов, но длительно сохраняющееся повышение свидетельствовало о затяжном течении менингита, что характеризовало продолжавшийся воспалительный процесс, и может способствовать объективизации тяжести течения инфекции не смотря на регресс общеинфекционных и менингеальных симптомов, а также нормализацию лейкоцитарной формулы. Анализ биоцидности нейтрофилов при менингеальных формах микст-инфекций и моноинфекций показал максимальную функциональную активность клеток в остром периоде микст-инфекций, что коррелировало с максимальными значениями концентрации дефензинов при микст-инфекций в отличие от ИКБ и КЭ.

Исследование поддержано грантом Президента РФ МД-3485.2007.7

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин И.И. Роль нейтрофилов в регуляции антимикробной резистентности. // Вестник Российской Академии Медицинских наук. — 2002. — №3 — С. 16-21.
2. Кудин А.П. Содержание дефензинов у детей с генерализованными формами менингококковой инфекции. // Российский педиатрический журнал. — 2001. — №5. — С. 9-11.
3. Кокряков В.Н., Ковальчук Л.В., Алешина Г.М., Шамова О.В. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета: мультифункциональность. // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. — 2006. — №2. — С. 98-105.
4. Кокряков В.Н. Биология антибиотиков животного происхождения. — СПб., Наука, 1999.
5. Крайцов А.Л., Шмельников Т.П., Лоцманова Е.Ю., Клюева С.Н., Шуковская Т.Н. Феномен внеклеточной бактерицидности нейтрофилов и механизмы защиты бактерий от действия лейкоцитарной эластазы. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — №1. — С. 49-52.
6. Маянский А.Н., Викеман М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод, рекомендации. — Казань, 1979.
7. Попонникова Т.В., Пиневиц О.С. Современные особенности клещевых микс-инфекций у детей. // Сибирский консилиум. — 2006. — №4. — С. 39-43.
8. Попонникова Т.В., Вахрамеева Т.Н., Галиева Г.Ю. Изменения кислород зависимой биоцидности и морфологических особенностей лейкоцитов крови при микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей. // Актуальные проблемы клещевых нейроинфекций. // Медицина в Кузбассе. — 2008. — №5. — С. 121-125.
9. Ganz T. Antimicrobial polypeptides. // J. Leukoc. Biol. — 2004. — 75. — P. 34-38.
10. Yang D., Biragyn A., Hoover D.M., et al. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense. // Annu. Rev. Immunol. — 2004. — Vol.22. — P. 170-175.

© ГАЛИЕВА Г.Ю., ПОПОННИКОВА Т.В., ВАВИН Г.В. — 2008

НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА И БЕЛОК NS-100 КАК ВОЗМОЖНЫЕ МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОСТРЫХ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Г.Ю. Галиева, Т.В. Попонникова, Г.В. Вавин

(Кемеровская областная клиническая больница, Кемеровская государственная медицинская академия)

Резюме. Исследованы концентрации нейронспецифической енолазы и белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе в остром периоде клещевых инфекций у 60 детей в возрасте от 4-х до 16 лет. Увеличение концентрации белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе отмечено при всех формах клещевых инфекций. Значительное увеличение содержания белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе соответствовало тяжелому течению менингеальных и менингоэнцефалитических форм клещевых инфекций. Полученные данные свидетельствуют о связи уровня концентрации белка NS-100 с тяжестью поражения ЦНС и клиническими проявлениями болезни.

Ключевые слова: острые клещевые нейроинфекции, дети, нейронспецифическая енолаза, белок NS-100.

NEURON-SPECIFIC ENOLASE AND PROTEIN NS-100 AS POSSIBLE MARKERS OF DAMAGE OF NERVOUS SYSTEM IN TICK-BORNE INFECTIONS IN CHILDREN

G. Galieva, T. Poponnikova, G.V. Vavin

(Kemerovo Regional Hospital, Kemerovo State Medical Academy, Russia)

Summary. We evaluated clinical and laboratory findings in 60 patients of 4-16 years old. Data showed that in all forms of tick-borne infections NS-100 concentration increased. In meningeal forms of tick-borne infections the NS-100 level was highest in cases of prolonged progression. The results let conclude that increasing of NS-100 concentration in all clinical forms of tick-borne infections reflexes the severity of CNS disturbances and their correlation with clinical manifestations.

Key words: tick-borne infections of nervous system, children, neuron-specific enolase, protein NS-100.

В настоящее время, благодаря улучшению серологической диагностики клещевых инфекций происходит расширение спектра изучаемых клещевых инфекций, увеличивается количество выявляемых микст-форм клещевых инфекций [4,6,7]. В Кузбассе ежегодно регистрируется клинически манифестная клещевая микст-инфекция у детей в 12-33% случаев [6,7]. Последние десятилетия в нейроиммунологии активно изучаются функции нейронспецифических белков (НСБ) в качестве маркеров поражения нервной системы. Нейронспецифические белки, в частности нейронспецифическая енолаза (НСЕ) и белок NS-100

выполняют одновременно несколько функций: участвуют в миелинообразовании, синаптической передаче нервного импульса, катализируют специфический метаболизм, обеспечивают работу транспортных систем клеток ионных каналов, молекулярные механизмы обучения и памяти [5]. Иммуногистохимические исследования на основе моноклональных антител к НСЕ выявили этот антиген только в нейронах. Это позволяет рассматривать НСЕ как высокоспецифический маркер нейронов [1]. Значительное количество работ посвящено роли НСЕ при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера,

паркинсонизм, эпилепсия, опухоли и травматические поражения нервной системы, а также при сосудистых заболеваниях головного мозга. В педиатрической практике изучается роль НСБ при гипоксически-ишемических энцефалопатиях новорожденных [8,9]. Проводились исследования НСБ в сыворотке крови и ликворе у взрослых пациентов при клещевом энцефалите (КЭ) и иксодовом клещевом боррелиозе (ИКБ) [2]. У детей до настоящего времени при клещевых инфекциях не исследовалась динамика показателей нейроспецифических белков (НСБ) в сыворотке крови и ликворе, что и определило цель данного исследования.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между концентрацией нейронспецифической енолазы и белка NS-100 в крови и ликворе и степенью поражения нервной системы у детей с клещевыми инфекциями.

Материалы и методы

Проведено обследование 60 детей с клещевыми инфекциями в возрасте от 4 до 16 лет, находившихся на лечении в клинике нервных болезней Кемеровской медицинской академии с 2004 по 2007 г. Средний возраст детей обследуемой группы составил $10,4 \pm 1,8$ лет. Клещевые инфекции подтверждены у всех пациентов результатами серологического исследования парных сывороток крови.

Определение антител к *Borrelia burgdorferi* осуществлялось методом ИФА (ELISA), определение антител к вирусу клещевого энцефалита в реакции торможения гемагглютинации и ИФА. При подозрении на менингеальную форму клещевой инфекции исследовался ликвор с определением антител к антигену вируса клещевого энцефалита методом ИФА.

Диагностика анаплазмоза (ГАЧ) и эрлихиоза (МЭЧ) проводилась методом ИФА с применением тест-системы производства ООО «Омникс», г. Санкт-Петербург.

Исследование концентрации нейронспецифической енолазы (НСЕ) и белка NS-100 (S100A1B + S100BB) в парных сыворотках крови и ликворе проводилось диагностическими наборами CanAg-Diagnostics: S100B версия 2007 — 02, и NSE EIA версия 2007-02 (Швеция). Данный метод является твердофазным, неконкурентным, основанным на использовании двух видов мышинных моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы NS-100, без перекрестной реактивности с другими формами NS-100 и двух различных антигенных детерминант в молекуле НСЕ. Исследование проводилось в иммунологической лаборатории Кемеровской Областной клинической больницы. Данные представлены в виде средних и среднеквадратичных отклонений ($M \pm S$). Статистическая обработка проводилась в программе Statistica v.6.0. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клещевые инфекции по этиологии и клиническим формам в обследуемой группе детей были представлены следующим образом. У пациентов с

моно-инфекцией КЭ — 17 детей (28,3%) наиболее часто встречалась менингеальная форма — 10 человек (16,6%). У 1 пациента диагностирована менингоэнцефалитическая форма — 1,6%. Лихорадочная форма клещевого энцефалита представлена 6 случаями (10%).

В случаях моно-инфекции ИКБ преобладал общеинфекционный синдром — 6 человек (10%). Мигрирующая кольцевидная эритема отмечена в 3 случаях (5%).

Клещевые микст-инфекции в обследуемой группе детей выявлены в 53,3% случаев (32 ребенка). Сочетание КЭ и ИКБ отмечалось в 23,3% (14 детей), из них 9 человек перенесли лихорадочную форму инфекции, а в пяти случаях диагностирована менингеальная форма. КЭ в сочетании с МЭЧ составил 8,3% случаев — 5 детей, из них 4 случая представлены лихорадочной формой и 1 — менингеальной. КЭ в сочетании с ГАЧ выявлен в 6,6% (4 ребенка, из них у 1 — лихорадочная, у 3 — менингеальная форма). Микст-инфекция ИКБ и ГАЧ диагностирована в 5% случаев (3 детей, из них два ребенка перенесли лихорадочную форму, один — поражение периферической нервной системы в виде нейропатии лицевого нерва). Сочетание КЭ, МЭЧ, ГАЧ наблюдалось в 8,3% случаев (5 детей, из них трое перенесли лихорадочную форму, двое — менингоэнцефалитическую). У одного ребенка выявлено сочетание ИКБ и МЭЧ (1,7%), протекающего в виде лихорадочной формы.

Из клинических проявлений при микст-инфекции на первый план выступал выраженный общеинфекционный синдром — у 20 человек (33,3% всех выявленных случаев), картина которого неспецифична с преобладанием жалоб на слабость, недомогание, снижение аппетита, головную боль, миоартралгии, повышение температуры до $39,0^\circ\text{C}$. У 7 детей (35%) данной группы при этом был выражен менингеальный синдром, без воспалительных изменений в ликворе. Менингеальная форма представлена 9 случаями (15%), менингоэнцефалитическая — 2 (3,3%).

Таким образом, среди клинических форм клещевых моно- и микст-инфекций преобладали лихорадочная у 34 (56,7%) и менингеальная формы — у 19 (31,7%) детей. Очаговые формы составили 5% (3 человека).

Группу контроля составили 10 здоровых детей. Средний возраст детей контрольной группы составил $11 \pm 1,5$ лет. Содержание нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у детей данной группы $5,9 \pm 1,7$ мкг/л. Содержание белка NS-100 $64,5 \pm 8,1$ нг/л, что не превышает нормативные показатели.

В норме НСБ присутствуют в ликворе в интерстициальном пространстве и сыворотке крови в низких концентрациях — порядка нескольких нг/л вследствие естественной и/или индуцированной гибели нервных клеток.

В нашем исследовании концентрация нейронспецифической енолазы в ликворе и сыворотке превысила нормативные показатели при менингеальной форме клещевой микст-инфекции и составила $18,7 \pm 1,2$ мкг/л. В остальных случаях заметна тенденция к повышению НСЕ в сыворотках крови, взятых на 14 день болезни, то есть в период разгара клинических проявлений.

Белок NS-100 оказался повышен при всех формах клещевых инфекций. У детей с лихорадочной

формой КЭ белок в первой сыворотке крови был $146,5 \pm 93,5$ нг/л, снижаясь до $119,5 \pm 2,9$ нг/л на 16 день болезни ($p < 0,05$). В клинике к 16 дню заболевания наблюдалось нормализация температуры, улучшение самочувствия, регресс общеинфекционного синдрома. Более значимое увеличение концентрации NS-100 наблюдается при менингеальных формах моно — и микст-клещевых инфекций. Концентрация NS-100 при менингеальной форме КЭ составила $148 \pm 22,9$ нг/л в первой порции сыворотки, повышаясь на 16 день до $159 \pm 26,9$ нг/л ($p < 0,05$). У пациентов с менингеальной формой микст-инфекции в первой сыворотке крови содержание NS-100 составило $126 \pm 24,2$, во второй сыворотке $119,7 \pm 9,8$ нг/л ($p < 0,05$).

В ликворе при менингеальной форме моноинфекции КЭ, взятом в первые дни болезни содержание белка NS-100 достигало $169 \pm 40,8$ нг/л, повышаясь на 15-16 день болезни $317 \pm 107,5$ нг/л. При менингеальной форме микст-инфекции концентрация NS-100 в первом ликворе составила $193,2 \pm 49,6$ нг/л, во втором ликворе содержание белка повысилось до $351,3 \pm 128,8$ нг/л.

Максимальные концентрации белка NS-100 отмечены в случаях затяжного течения менингеальных у 9 (15%) и менингоэнцефалитических форм клещевых микст-инфекций у 2 (3,33%) человек. В ликворе на 18 день болезни у детей с менингоэнцефалитической формой клещевой микст-инфекции концентрация NS-100 повысилась в одном случае до 342 нг/л, во втором случае — до 579 нг/л. В клинической картине у данной группы детей от-

мечался более длительный лихорадочный период ($11,9 \pm 1,9$ дней), в сравнении с менингеальной формой моно-инфекций ($9,4 \pm 1,1$ дней), длительное сохранение менингеальных знаков ($14 \pm 1,5$ дней), в то время как при очаговой форме моно-инфекции КЭ менингеальный симптомокомплекс сохранялся в течение $11,1 \pm 1,4$ дней. Необходимо отметить, что при очаговых формах клещевой микст-инфекции наблюдался медленный регресс очаговой неврологической симптоматики.

Повышенное содержание нейроспецифических белков в спинно-мозговой жидкости и сыворотке крови традиционно рассматривается в качестве признака повреждения отдельных видов нервных клеток — нейронов, астроцитов, олигодендроцитов [1,2,3].

Учитывая, что белок NS-100 имеет глиальное происхождение, увеличение его концентрации при клещевых нейроинфекциях свидетельствует о преимущественном нарушении нейроглиальных отношений [5].

Таким образом, выявленное в данном исследовании повышение концентрации белка NS-100 в сыворотке крови и ликворе у детей с различными формами клещевых инфекций свидетельствует о патогенетической роли данной группы белков в течение заболевания. Более значимое повышение концентрации белка NS-100 наблюдалось при очаговых формах клещевых микст-инфекций, что требует дальнейшего изучения диагностической значимости данного показателя. Исследование поддержано грантом Президента РФ МД-3485.2007.7

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамов В.В.* Интеграция иммунной и нервной систем. // Новосибирск: Наука. Сибирское Отделение, 1991. — 168с. — С. — 126-134.
2. *Беляева И.А.* Нейроспецифические белки в крови и ликворе при клещевых нейроинфекциях (клинико-диагностические и прогностические аспекты): Автореф. диссерт. канд. мед. наук. — М., 1995. — С. 21-22.
3. *Ковалева Т.А., Сачек М.М.* Нейроспецифические белки и антитела к белкам мозга у больных с нейроинфекциями // Общая клиническая фармакология. Вестник фармации. — 2004. — №2. — С. 65-68.
4. *Коренберг Э.И.* Изучение и профилактика микстинфекций, передающихся иксодовыми клещами // Вестник РАМН. — 2001. — №11. — С 41-45.
5. *Полетаев А.Б.* Мозгоспецифические белки группы S-100, их эндогенные акцепторы и лиганды и регуляция метаболических процессов в нервной

ткани: Автореф. диссерт. докт. мед. наук. — М., 1987. — С. 20-23.

6. *Попонникова Т.В.* Клинические аспекты микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей // Журнал инфекционной патологии. — 2004. — Т.11, №3-4. — С. 85-87.

7. *Попонникова Т.В., Субботин А.В.* Особенности клинических проявлений острого периода сочтанной инфекции клещевого энцефалита и ИКБ у детей // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2005. — №1. — С. 7.

8. *Levin S.D., Hoyle N.R., et al.* Cerebrospinal fluid myelin basic protein immunoreactivity as an indicator of brain damage in children // Dev. Med. Child. Neurol. — 1985. — Vol. 27(6). — P. 807-813.

9. *Nagdyman N, Grimmer I, Scholz T., et al.* Predictiv value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia // Pediatr. Res. — 2003. — Vol.54(2). — P. 270-275.

Адрес для переписки: Галиева Галина Юрьевна — врач-невролог, заведующая детским неврологическим отделением Кемеровской областной клинической больницы г. Кемерова, т. (384) 51-16-89, 8-913-307-04-35, e-mail: galiev@kemcity.ru

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В

Л.В. Ильмухина, Л.М. Киселева
(Ульяновский государственный университет)

Резюме. В статье представлены данные изучения функционального состояния вегетативной нервной системы и гормонального статуса больных хроническим гепатитом В старше 50 лет. Установлена зависимость функционального состояния вегетативной нервной системы от активности инфекционного процесса. Фаза репликации характеризовалась выраженными парасимпатическими влияниями, тогда как интегративная фаза — вегетативной дизрегуляцией. Выявлена активация симпато-адреналовой системы на высоте обострения, но угнетение функции щитовидной железы.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, состояние ВНС.

NEUROVEGETATIVE SYSTEM FUNCTIONAL STATUS OF THE PATIENTS WITH CHRONIC VIRUS HEPATITIS B

L. V. Ilmukhina, L. M. Kiseljeva
(Ulyanovsk State University, Russia)

Summary. The Article contains research data on neurovegetative system functional status and hormonal status of the patients with chronic virus hepatitis B within age group after 50 years. It was stated dependence of neurovegetative system functional status from the activity of the communicable process. Replication phase has been characterized by expressed parasympathetic influence when integrative phase has been characterized by vegetative dysregulation. It was revealed mobilization of the sympathoadrenal system at the top of aggravation but depression of the thyroid body functioning.

Key words: chronic virus hepatitis B, neurovegetative system, functional status.

Мозг оказывает регулирующее влияние на все функции желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и печени [3]. Физиологами и клиницистами установлена непосредственная связь функционального состояния человека с вегетативной нервной системой (ВНС), которой отведена особая роль стрессреализующей системы [1; 2; 3]. Стресс включает в себя эмоциональные, когнитивные, вегетативные и соматические реакции, последствием которых являются вегетативная гиперреактивность и эндокринные дисфункции с вовлечением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [10]. Уровень ответа ВНС на стрессорное воздействие зависит от силы стрессорного фактора. В то же время ответ организма зависит от исходного уровня функционирования и реактивности ВНС, от наличия так называемых функциональных резервов [7].

Цель исследования: оценка функционального состояния ВНС и гормонального статуса больных хроническим гепатитом В (ХГВ) старше 50 лет в зависимости от фазы инфекционного процесса.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 70 больных ХГВ старше 50 лет: 31 — в фазу репликации и 39 — в фазу интеграции. Средняя длительность заболевания — $6,68 \pm 2,48$ лет. Критерии включения в исследование: наличие хронического гепатита В (по данным клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования, маркерной характеристике вирусного гепатита, ПЦР); возраст больных старше 50 лет. Все больные ХГВ получали только базисную терапию. Контрольную группу составили 60 человек, рандомизированных по полу, возрасту, сопутствующей патологии.

Для оценки вегетативного статуса использовали вегетативный индекс Кердо (ВИК) и кардиоинтер-

валографию (КИГ). ВИК рассчитывали по формуле: $D/(1-P) \times 100$, где D — величина диастолического давления, P — частота сердечных сокращений в минуту. $ВИК=0$ расценивали как состояние эйтонии, $ВИК \leq -1$ — парасимпатикотонии, $ВИК \geq +1$ — симпатикотонии.

По данным КИГ определяли: частоту сердечных сокращений (ЧСС); Моду (M_o , мсек) — диапазон наиболее часто встречающихся значений R-R интервалов, значения M_o от 0,8 до 1,0 расценивали как норму, $M_o=0,66-0,8$ — умеренную тахикардию, $M_o < 0,66$ — выраженная тахикардия, $M_o > 1,0$ — умеренную брадикардию; амплитуду Моды ($A M_o$, %) — число кардиоинтервалов, соответствующих диапазону моды, выраженное в процентах к общему числу интервалов, $A M_o=30-50\%$ расценивали как норму, $A M_o < 30$ — парасимпатикотонию, $A M_o > 50$ — симпатикотонию; вариационной размах (ΔX , мсек) — разницу между максимальным и минимальным значениями R-R интервала; индекс напряжения (ИН) определялся расчетным путем по формуле: $ИН = A M_o / 2 \times X \times M_o$; $ИН=90-130$ расценивали как нормотонию, $ИН < 90$ — парасимпатикотонию, $ИН > 130$ — симпатикотонию.

Вегетативную реактивность оценивали по глазо-сердечному рефлексу Даньини-Ашнера (ответ на дозированное давление на глазные яблоки) и синокаротидному рефлексу Чермака-Геринга (ответ на дозированное давление на область синокаротидной зоны). Замедление пульса на величину от 4 до 8 ударов в минуту расценивали как нормальную реакцию, замедление пульса более чем на 8 ударов — гиперреактивный ответ, замедление пульса менее чем на 4 удара — гипореактивный ответ, учащение пульса как извращенную реакцию.

Для оценки гормонального статуса изучали показатели симпато-адреналовой (САС) и тиреоидной систем у 61 больного ХГВ старше 50 лет по сравнению с контрольной группой ($n=20$). О ба-

Показатели КИГ у больных ХГВ старше 50 лет

Показатели	Норма	Хронический гепатит, n=70		Контроль, n=60
		Интеграция n=39	Репликация n=31	
группы				
ЧСС	60-79	76-82	83-88	79-83
Мода (Мо, мс)	0,8-1,0 (0,8±0,04)	0,76±0,03	0,70±0,02*	0,74±0,02
Амплитуда моды (АМо, %)	30-50 (43,0±0,9)	56,1±2,25***	48,9±2,5*	54,4±3,4***
Вариационный размах (ΔХ, мс)	0,21±0,01	0,20±0,02	0,28±0,03*	0,20±0,06
Индекс напряжения (ИН, у.е.)	110±20	184,5±19,0**	124,7±16,2	183,8±17,3**

Примечание: Pn — значимость различий между группами больных ХГВ по отношению к норме: (*) — ≤ 0,05, (**) — ≤ 0,01, (***) — ≤ 0,001.

зальной активности САС судили по уровню экскреции катехоламинов в утренней порции мочи по методике В.В. Меньшикова (1982). Для характеристики состояния тиреоидной системы определяли уровень тиреоидных гормонов: тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), а также тиреотропного гормона (ТТГ) радионуклеидным методом. Тиреоидную активность рассчитывали по формуле: (Т3+Т4)/ТТГ.

Результаты и обсуждение

Частота нормотонии, по данным ВИК, у больных ХГВ старше 50 лет составила 35,9±5,7% и 19,3±4,7% в фазу интеграции и репликации соответственно. У лиц контрольной группы нормотония встречалась в 71,6±5,8%, это в 2 раза чаще, чем у больных в стадию интеграции и в 3,7 раза чаще, чем в фазу репликации, (p<0,05). У больных ХГВ значимо чаще выявлялась парасимпатическая направленность по данным ВИК, по сравнению с контрольной группой: 54,9±5,95% в фазе репликации, 35,9±5,7% в фазе интеграции, что в 4,7 и в 3 раза чаще, чем в контрольной группе (11,6±4,13%) соответственно, p<0,05. Симпатикотония регистрировалась у 28,2±5,35% больных в интегративную фазу, у 25,8±5,2% — в репликативную и у 16,6±4,8% — в контрольной группе.

В проведенных нами исследованиях, показатели КИГ в группах больных ХГВ отличались от показателей нормы (табл. 1). Параметры Мо характеризовали умеренную тахикардию во всех наблюдаемых группах, с преобладанием в репликативную фазу инфекционного процесса, что мы трактовали как симпатикотонию. По показателям АМо больные в фазу репликации характеризовались нормотонией, в фазу интеграции — симпатикотонией, расчетный показатель КИГ — индекс напряжения свидетельствовал о преобладании симпатикотонии в интегративную фазу НВУ, у больных в стадию репликации — нормотонии.

Нами был проведен сравнительный анализ данных по изучению глазосердечного рефлекса у больных ХГВ и в контрольной группе. В последней у 81,6% наблюдается нормальная реакция, тогда как у больных в интегративной фазе она выявляется только у одной трети обследуемых (33,3%), и еще реже в репликативной фазе (29,03%), (p≤ 0,05). Извращенная реакция не встречалась у обследуемых в контрольной группе,

но зарегистрирована у 2,7% и 6,5% больных ХГВ в интегративную и репликативную фазу соответственно. У больных ХГВ достоверно чаще встречался гипореактивный ответ, что соответствовало парасимпатикотонии: 41,9±5,9% больных ХГВ в фазу репликации, 38,4±5,8% — в интеграцию и 11,7% в контрольной группе (p≤ 0,05). Но и гипер-

реактивный ответ также достоверно чаще регистрировался у больных ХГВ 25,6% и 22,5% по сравнению с группой контроля — 6,7%, (p≤ 0,05).

По результатам оценки сино-каротидного рефлекса в контрольной группе в 83,3±4,8% случаев встречался нормальный тип сино-каротидной реакции, в 13,3±4,4% — гиперреактивный тип, в 3,3±2,35% — гипореактивный и не встречался извращенный тип реакции. У больных ХГВ в интегративной фазе почти в 3 раза, а в репликативной фазе в 3,7 раза реже встречался нормальный тип реакции (28,2±5,3% и 22,5±4,9% соответственно, p≤ 0,01). В фазе интеграции возрастала частота гиперреактивного типа реакций в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой: 33,3±5,6% и 13,3±4,4% соответственно, p≤ 0,01. А у больных в фазе репликации возрастает частота реакций гипореактивного типа в 13,6 раза по сравнению с контрольной группой: 45,1±5,9% и 3,3±2,35% соответственно. Это свидетельствовало о преобладании симпатикотонии в фазу интеграции и парасимпатикотонии — в фазу репликации.

Оценивая гормональный статус у больных ХГВ во время обострения болезни наблюдалось значимое повышение экскреции катехоламинов с мочой: уровень адреналина повысился в 3,6 раза, а норадреналина — в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой, (p≤0,05). После затихания обострения экскреция катехоламинов снижалась по сравнению с предыдущим периодом, но достоверно превышала уровень экскреции по сравнению со здоровыми лицами. Соотношение адреналин/норадреналин (А/НА) у больных ХГВ сместилось в сторону преобладания адреналового звена САС (А/НА>1) во все периоды заболевания по сравнению с обследуемыми контрольной группы (табл. 2).

При исследовании функции щитовидной железы у больных ХГВ старше 50 лет (табл. 3), уровень тиреоидных гормонов во всех группах об-

Таблица 2

Суточная экскреция катехоламинов с мочой у больных ХГВ старше 50 лет

Показатели	ХГВ, периоды болезни		Контроль Здоровые лица старше 50 лет, n=20
	Обострение, n=61	Затихание обострения, n=54	
Адреналин	18,9±1,44*, **	9,84±1,67*, **	5,22±0,71
Норадреналин	14,2±2,45**	8,66±1,89**	5,73±0,48
А/НА	1,33	1,13	0,91

Примечание: (*) — значимые различия (p≤0,05) между группами больных ХГВ; (**) — с контрольной группой (p≤0,05).

Таблица 3

Уровень тиреоидных гормонов у больных ХГВ старше 50 лет

Показатели	Периоды болезни		Контрольная группа — здоровые лица, n=20	Возрастная норма
	В период обострения n=61	После угасания клиники, n=45		
ТТГ, мЕд/л	2,65±0,23	3,35±0,29**	2,41±0,17	0,2-3,5 (1,85)
Т3, нмоль/л	1,026±0,12***	2,64±0,14***	1,67±0,04	0,62-2,79 (1,7)
Т4, нмоль/л	75,28±7,4***	95,3±5,4***	121,2±3,3	62,68-150,83 (106,75)
(Т3+Т4)/ТТГ	28,8	29,2	50,98	58,6

Примечание: Pn — значимость различий с контрольной группой: (**) — ≤ 0,01, (***) — ≤ 0,001.

следованных был в пределах возрастной нормы. Максимальные значения ТТГ, Т3 и Т4 среди больных ХГВ старше 50 лет зафиксированы в период угасания клиники (3,35±0,29 мЕд/л, 2,64±0,14 нмоль/л и 95,3±5,4 нмоль/л соответственно), что оказалось выше, чем на пике обострения (2,65±0,23 мЕд/л, 1,026±0,12 нмоль/л и 75,28±7,4 нмоль/л соответственно). В контрольной группе показатели ТТГ оказались минимальными — 2,41±0,17 мЕд/л, а Т4 — максимальными: 121,2±3,3 нмоль/л. Поэтому расчетный показатель тиреоидной активности (Т3+Т4)/ТТГ наибольшим оказался у здоровых лиц — 50,98, у больных ХГВ на высоте обострения — 28,8 и при угасании инфекционного процесса — 29,2.

В настоящее время ведущим механизмом патогенеза многих патологических состояний рассматривается оксидативный стресс, а в организме ВНС отведена роль стрессреализующей системы [7]. При стрессе характерными признаками являются недостаточность вегетативного обеспечения различных видов деятельности и отклонение от нормы некоторых параметров гомеостаза [4; 5]. Колебания синусового ритма при этом следует рассматривать как отражение влияния на него нейрорефлекторных и нейрогуморальных механизмов, которые выявляются гораздо раньше чем метаболические и гемодинамические нарушения [2; 5; 7; 10]. В нашем исследовании степень активности инфекционного процесса сопровождалась выраженными парасимпатическими влияниями, тогда как интегративная фаза процесса характеризовалась вегетативной дисрегуляцией. Так, по данным ВИК, у 55% больных ХГВ в фазу репликации и 36% в фазу интеграции зафиксирована парасимпатикотония. Тогда как по данным КИГ выявлено преобладание у больных ХГВ в фазе интеграции симпатикотонии (184,5±19,0), в фазе репликации — нормотонии (124,7±16,2). Оценивая вегетативную реактивность по данным глазосердечного и сино-каротидного рефлексов фаза репликации у больных ХГВ характеризовалась в основном парасимпатикотонией, а вот в фазу интеграции вновь зафиксирована вегетативная дисрегуляция: по данным анализа глазосердечного рефлекса преобладала парасимпатикотония, а сино-каротидного — симпатикотония.

Оксидативный стресс приводит к изменениям гипоталамических влияний, что обуславливает изменения вегетативно-гуморального регулирования. Отмечаемые при этом сдвиги характеризуются возрастанием активности САС

и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем с усилением продукции катехоламинов, а также активизацией тиреоидной активности [1; 2; 10]. В нашем исследовании наблюдалось достоверное повышение экскреции катехоламинов с мочой: адреналина в 3,6 раза, а норадреналина — в 2,5 раза по сравнению с контрольной группой. После затихания обострения экскреция катехоламинов сни-

жалась по сравнению с предыдущим периодом, но достоверно превышала уровень экскреции по сравнению со здоровыми лицами. При этом активность функции щитовидной железы была почти в 2 раза ниже у больных гепатитом по сравнению с группой контроля. С одной стороны известно, что универсальным компонентом адаптации организма являются эндокринные реакции. Приспособительная функция системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников служит физиологической мерой защиты против болезней, причем закономерной адаптивной реакцией является общее повышение продукции катехоламинов [8]. Но учитывая роль, которую играет печень в обмене катехоламинов, вероятно, что при ее заболеваниях, могут возникнуть значительные изменения их обмена, что мы и наблюдали: увеличение секреции катехоламинов, которое коррелировало с активностью инфекционного процесса. При этом наблюдалось угнетение функции щитовидной железы, так как с вегетативными нервными центрами тесно взаимодействует эндокринная система гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников, регулирующая взаимосвязь вегетативной и эндокринной систем.

Таким образом, хронический инфекционный процесс влияет на функциональное состояние вегетативной нервной системы. Реакции ВНС имеют компенсаторно-приспособительную направленность и способствуют поддержанию гомеостаза на разных уровнях — регуляторном и гуморальном. По данным обследования функционального состояния вегетативной нервной системы у больных ХГВ старше 50 лет фаза репликации характеризовалась в основном парасимпатической направленностью реакций: по данным ВИК парасимпатикотония выявлена у 54,9% больных, при оценке глазосердечного рефлекса у 41,9%, сино-каротидного рефлекса у 45,1% больных ХГВ). Фаза интеграции, напротив, характеризовалась симпатической направленностью: у 28,2% больных по данным ВИК, у 33,3% по данным оценки сино-каротидного рефлекса, а также по данным КИГ (ИН — 184,5). Хронический гепатит В у лиц старше 50 лет характеризуется разнообразием адаптационных реакций, что обусловлено снижением адаптационных возможностей при вирусном поражении печени: при этом наблюдалось повышение секреции катехоламинов с мочой на высоте обострения инфекционного процесса, но угнетение функции щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вейн А.М.* Заболевания вегетативной нервной системы. — М, 1991. — 624 с.
2. *Вейн А.М.* Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 752 с.
3. *Ивашкин В.Т.* Некоторые направления развития гастроэнтерологии и гепатологии // Рос. журнал гастроэнтеролог, гепатолог, колопроктолог. — 1996. — Т. VI. № 1. — С. 8-13.
4. *Лобзин Ю.В.* Инфекционные болезни: проблемы адаптации. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. — 392 с.
5. *Маев И.В., Бардеништейн Л.М., Антоненко О.М., Каплан Р.Г.* Психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клин. мед. — 2002. — № 11. — С. 12-14.
6. *Омарова Х.Г., Макашова В.В., Коган Б.М.* Клинико-прогностическое значение катехоламинов при вирусных гепатитах // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 5. — С. 58-61.
7. *Петров В.И., Попов А.С., Иноземцев А.В.* Интегральная оценка функционального состояния вегетативной нервной системы // Вестник РАМН. — 2004. — № 4. — С. 35-37.
8. *Рахманова А.Г.* Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени / Под ред. А.Г.Рахмановой. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 413 с.
9. *Салтыков А.Б.* Теория функциональных систем и клиническая медицина // Клин. мед. — 2008. — № 1. — С. 28-29.
10. *Циммерман Я.С., Циммерман И.Я.* Депрессивный синдром в гастроэнтерологии: диагностика и лечение // Клин. мед. — 2007. — № 5. — С. 41-44.

Адрес для переписки: Ильмухина Лариса Владимировна, Ульяновский государственный университет, ассистент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней. e-mail: ilmuhin@gmail.com

© КИСЕЛЕВА Л. М., ИГЛИНА М. А. — 2008

ЭКСПРЕССИЯ АНТИГЕНА ВИЧ В ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СТЕПЕНИ РИСКА ИНТРАНАТАЛЬНОГО ЗАРАЖЕНИЯ ПЛОДА

Л. М. Киселева, М. А. Иглина

(Ульяновский государственный университет; Институт медицины, экологии и физической культуры)

Резюме. Распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в настоящее время составляет 0,1%. На всех этапах течения ВИЧ-инфекции у данной категории женщин выявляется дисбаланс иммунной системы. На местном уровне — в цервикальной слизи у 91,4% ВИЧ-позитивных беременных выявлена экспрессия антигена ВИЧ различной степени выраженности (от + до +++), что повышает риск интранатального инфицирования при ведении родов через естественные родовые пути.

Ключевые слова: ВИЧ, цервикальная слизь, риск интранатального заражения плода.

EXPRESSION OF A HIV— ANTIGEN IN A CERVICAL SLIME AS AN EXPONENT OF A RISK OF AN INTRANATAL INFECTION OF A FETUS

L.M. Kiseleva, M.A. Iglina

(Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical training, Russia)

Summary. Prevalence of the HIV-infection among pregnant women now amounts to 0,1 %. At all stages of course of the HIV-infection in the given category of women infringement of immune system comes to light. Direct correlation of decrease in level CD4 cells with clinical progressing disease is marked. At a local level — in cervical slime in 91,4 % of HIV-positive pregnant women presence of an antigen of a HIV of a various degree of expressiveness (from + up to +++) is revealed, that raises risk of infection in conducting deliveries through natural labor ways. The given parameter is necessary for using at a choice of tactics of conducting deliveries in HIV-infective women.

Key words: HIV, cervical slime, risk of an intranatal infection of a fetus.

При отсутствии оптимистической перспективы в плане излечения ВИЧ-инфекции, возникает необходимость совершенствовать профилактическую помощь путем:

- профилактики заражения ВИЧ-инфекцией;
- профилактики нежелательной беременности у ВИЧ-позитивных женщин;
- профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции плоду и новорожденному: во время беременности, в родах и в послеродовом периоде.

В большинстве случаев профилактические мероприятия на доклиническом этапе не проводятся или несостоятельны. В настоящее время происходит «феминизация процесса», вследствие активизации гетеросексуального пути передачи. В 90% случаев инфицируются женщины репродуктивно-

го возраста, увеличивается число лиц с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции.

Важное значение имеют репродуктивные планы женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией. В России показатель выявляемости ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в 2002 г. увеличился, по сравнению с 1998 г., в 22 раза, а по сравнению с 1995 г. — в 573 раза [1,2]. Распространенность ВИЧ-инфекции среди беременных женщин в настоящее время составляет 0,1% [2]. В прогностическом плане для женщины и для её будущего ребенка существенное значение имеет выявление экспрессии антигена вируса иммунодефицита человека в цервикальной слизи, однако в современной литературе данных по этому вопросу нет.

Цель исследования: изучить активность инфек-

ционного процесса и экспрессию антигена ВИЧ в цервикальной слизи у беременных женщин на разных сроках гестации.

Материалы и методы

Проведено клиническое наблюдение 80 ВИЧ-инфицированных беременных, составивших 2 группы: I группа — 10 беременных с изолированной ВИЧ — инфекцией (контроль); II группа — 70 ВИЧ-инфицированных беременных с микстинфекцией. Средний возраст всех обследованных женщин составил $24,0 \pm 4,31$ лет. Женщины в большинстве случаев имели в анамнезе 2 и более беременностей — $2,5 \pm 1,4$ на каждую женщину, из них родов было $0,4 \pm 0,06$, аборт — $1,04 \pm 0,37$ на каждую женщину.

Гинекологический анамнез обследованных женщин был отягощен, на каждую из них приходилось 0,88 гинекологических заболеваний, преимущественно воспалительного генеза.

Анализ течения беременности на фоне ВИЧ-инфекции показал, что у 55 (68,8%) женщин диагностированы осложнения на разных этапах гестации. Частота встречаемости угрозы прерывания беременности, токсикоза, анемии, гестоза, многоводия, фетоплацентарной недостаточности значимо не различалась в обеих подгруппах.

38 женщин (47,5%) приняли решение пролонгировать беременность, у 3 женщин (3,8%) произошло самопроизвольное прерывание беременности, в то время как 39 женщин сознательно решили прервать настоящую беременность (из них более половины прерываний произведено в сроках от 20 до 24 недель беременности по медицинским показаниям).

Артифициальные аборты в первом триместре составили 22,5%, в 3,8% случаев произошло самопроизвольное прерывание беременности с последующим инструментальным опорожнением полости матки, прерывание во втором триместре проведено 26,3% женщин путем проведения интраамниального введения гипертонического раствора.

При сохранении беременности женщинам назначалась профилактика вертикальной передачи ВИЧ — инфекции.

Эпидемиологический анамнез беременных свидетельствует о том, что 100,0% женщин второй группы инфицированы половым путем, в первой группе 10 (14,3%) женщин заразились при употреблении внутривенных наркотических препаратов, 60 женщин (85,7%) инфицированы при половых контактах.

В клиническом течении стадии ВИЧ-инфекции определялись по классификации В.И. Покровского (2001г.). Клеточный иммунитет оценивали по показателям в крови количества лейкоцитов и лимфоцитов, Т-лимфоцитов Т — супрессоров/киллеров (CD8) и Т-хелперов/индукторов (CD4), общей популяции Т-лимфоцитов (CD3). Вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) — отношение CD4/CD8.

Показатели уровня Т-лимфоцитов считали измененными у тех больных, у которых количество CD3 — лимфоцитов составило 60% и/или 1100 и ниже в 1 мкл крови, CD4 — 39% и/или 600 и ниже в 1 мкл крови, CD8 — выше 35% и/или 350. Иммунорегуляторный индекс был при этом мень-

ше 1,5. Для выявления экспрессии антигена вируса иммунодефицита человека в цервикальной слизи проведены исследования на стандартном оборудовании для клинико-диагностических лабораторий, с использованием антител к вирусу иммунодефицита человека, система детекции (производство Novocastra), № госрегистрации 3113И/2262 от 29.09.2003; антитела к цитокинам определены на оборудовании фирмы «Phar Mingen» — № госрегистрации 31-13И1919 от 07.07.2005. Выявление продукта иммуногистохимической окраски (антигена) проводили с помощью светового микроскопа. Критерием оценки служила интенсивность окраски (светло — или темно — коричневая), размеры гранул (крупные или мелкие), их локализация (в цитоплазме или в ядре), количество гранул в одном лимфоците, наличие полинуклеарной экспрессии в агломератах лимфоцитов. При этом оценивались мазки, содержащие не менее 100 — клеток в одном поле зрения. Проводилась полуколичественная оценка экспрессии искомым антигенов в (+). Результат реакции считался положительным при наличии более 5% клеток, содержащих гранулы (антиген). Резко положительным (++++) считался результат при наличии перинуклеарной экспрессии антигена в конгломератах лимфоцитов, положительным (++) — при наличии темно — коричневых крупных гранул от 6 до 15, расположенных в ядре и цитоплазме в 1 клетке, слабо положительным — при наличии 5-6 светло — коричневых гранул в 1 клетке, расположенных в цитоплазме. Отрицательной считается реакция при отсутствии всех перечисленных компонентов экспрессии антигена. Статистическая обработка включала расчет ранговой корреляции. Значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент исследования в выборке преобладали женщины с ВИЧ — инфекцией, находящейся в латентной стадии — 61 беременная (76,3%). В стадии первичных проявлений находились 10 женщин (12,5%): от бессимптомного течения (2А) до острой ВИЧ — инфекции (2Б-2В), статус 9 женщин (11,2%) соответствовал стадиям 4А, 4Б, 4В (вторичные проявления).

Заражение женщин вирусом иммунодефицита произошло от нескольких месяцев назад с момента осмотра (стадия первичных проявлений) до нескольких лет (до 10-12 лет — стадия 4В). В среднем проходит 7-10 лет между первичной инфекцией и значительным истощением популяции CD4 клеток [3].

В подгруппе с изолированной ВИЧ — инфекцией диагностированы стадии первичных проявлений и латентная; во второй подгруппе преобладали женщины с латентной стадией ВИЧ — инфекции и стадией вторичных заболеваний.

Клиническими маркерами ВИЧ являлись генерализованная лимфоаденопатия, вторичные заболевания бактериального и вирусного генеза. Практически у всех — 76 женщин (95,0%), инфицированных ВИЧ, увеличены паховые лимфатические узлы. У 61 женщины (64,6%) имеется увеличение подмышечных лимфатических узлов. Увеличение лимфоузлов в других группах (заднешейные, подчелюстные, околоушные, затылочные,

надключичные, подключичные) встречалось практически одинаково часто: от 38,8% до 54,9%.

Среди вторичных заболеваний преобладают кандидоз ЖКТ и кандидоз слизистой оболочки влагалища 16,1%, встречается пневмония бактериального генеза в 14,3%, диагностированы туберкулез легких — 3,6%, туберкулезный менингит — 1,8%.

Среди вирусных ко-инфекций велика доля гепатита С (42,5%), остроконечные кондиломы выявлены в 16,1% случаев, простой герпес — 12,5%. Показатели ИА (индекса авидности) указывали на активность вирусного процесса. В первой группе преимущественно выявлялась персистенция вируса. При отсутствии жалоб у обследованных женщин, характерных для хронического гепатита у 38,8% женщин с HCV-инфекцией были выявлены клинические проявления в виде гепатомегалии и внепеченочных знаков (телеангиоэктазии, сосудистые звездочки). При ультразвуковом исследовании печени были обнаружены умеренные диффузные изменения печени (25,4%). Повышение активности трансаминаз и билирубина отмечалось у 6,1% женщин второй группы.

Урогенитальная инфекция во второй группе представлена неспецифической, специфической флорой и ассоциациями микроорганизмов, в том числе ИППП.

Химиопрофилактику во время беременности получили 31 (38,75%) женщины. Монотерапия назначена 28 (90,3%) женщинам, ВААРТ — 3 (9,7%) женщинам.

Второй этап химиопрофилактики получили 100% женщин поступивших на родоразрешение.

Срочные роды в группе ВИЧ-инфицированных беременных составили 91,4%, преждевременные роды на 34-36 неделях беременности произошли у 4 (8,6%) женщин. Оперативным путем родоразрешены 5 (8,6%) женщин, показанием к кесареву сечению явились рубец на матке, первичная слабость родовых сил и только у 1 (1,7%) женщины прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода.

Частота и спектр осложнений в родах были не столь велики, в среднем на каждую женщину второй группы приходилось 0,4 осложнения. Преждевременное отхождение околоплодных вод отмечено в 18,9% случаев, преимущественно за счет числа случаев у ВИЧ-инфицированных женщин второй подгруппы, многоводие в родах — у 2 (2,5%) женщин, аномалии родовой деятельности, в основном слабость, диагностированы в 12,1%.

При оценке новорожденных, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, по шкале Апгар у 39,6% состояние оценивалось на 8-10 баллов. В состоянии легкой асфиксии родились 35% детей, из них 10,7% — недоношенные, в асфиксии средней степени тяжести — 24,2%, из них 13,4% недоношенные, в тяжелой асфиксии родились 6,9% новорожденных, из них 25% — недоношенные.

Профилактика инфицирования новорожденного в постнатальном периоде проведена 100% новорожденных, включала исключение естественного вскармливания, жидкие пероральные формы противовирусных препаратов — зидовудина и не-вирапина.

Все дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных женщин, состоят на диспансерном учете.

Активность вирусного процесса оценивалась по величине вирусной нагрузки (у детей), степени иммуносупрессии (уровень CD4). Анализ иммунограмм ВИЧ-инфицированных беременных женщин, в большинстве случаев, не выявил выраженных изменений показателей клеточного звена иммунной системы. На стадии острой инфекции (2Б) система иммунитета у 2/3 пациентов находится в состоянии неустойчивой компенсации, у 1/3 — в состоянии декомпенсации.

Снижение числа Т-хелперов/индукторов (CD4+ — лимфоцитов) в среднем составило 570 ± 220 кл/мм³. Уменьшение количества CD4 — клеток менее 350 в мм³ зафиксировано у 4 женщин второй группы (5,0%). Глубокая иммуносупрессия с уровнем CD4 — лимфоцитов 69 кл/мм³ зафиксирована у одной беременной второй группы (1,3%). Динамика развития дефицита CD4-клеток прямо коррелирует с клиническим прогрессированием заболевания, в частности с анемией. Выявлена прямая зависимость между уровнем CD4 и Hb ($r=0,283$ $p=0,017$).

Несмотря на иммунный ответ, вирусная репликация продолжается в различной степени во время разных фаз ВИЧ-инфекции [3]. Во время острой фазы инфекции происходит ускорение вирусной репликации посредством активированных инфицированных CD4 лимфоцитов, которая контролируется иммунным ответом, особенно CD8 лимфоцитами [3].

Соотношение CD4 / CD8 составило $0,80 \pm 0,47$: в группе с изолированной ВИЧ-инфекцией $1,01 \pm 0,55$ (что соответствует норме), во второй группе $0,78 \pm 0,46$.

Вследствие истощения CD4 ухудшаются оба Th1 и Th2 CD4 ответа. Уменьшение Th2 предотвращает активацию В-клеток и в результате этого переключение ответа иммуноглобулина от IgM (медиатор острых инфекций) к IgG (медиатор хронических инфекций) будет снижаться.

Таким образом, возникает состояние относительного гуморального иммунодефицита с восприимчивостью к таким микроорганизмам, как стафилококки или стрептококки, особенно в хронической стадии инфекции [3].

Для оценки распространения вируса иммунодефицита человека и вероятности интранатального заражения плода нами проведено определение экспрессии антигена ВИЧ в цервикальной слизи 35 беременным на разных этапах гестации. В 91,4% случаев обнаружен антиген вируса иммунодефицита, в 8,6% получен сомнительный результат (+/-). Следует отметить отсутствие корреляции между степенью выраженности изменений в иммунной системе (стадий ВИЧ-инфекции) и экспрессией антигена вируса. Резко положительный результат (+++) получен у 6 (17,1%) женщин второй группы с ВИЧ-инфекцией, находящейся в 3 стадии.

У беременных, находящихся в 4 стадии, напротив, выраженность критериев иммуногистохимии соответствовала «+», что вероятно связано с действием ВААРТ, назначенной по показаниям со стороны женщины.

Таким образом, современные проявления эпидемиологического процесса ВИЧ-инфекции характеризуются изменением возрастного состава больных, структуры путей передачи, увеличением числа лиц женского пола репродуктивного возраста.

та, увеличением числа родов у данного контингента женщин, увеличением числа сочетанных инфекций (HCV, ВПГ, ВПЧ и тд.). На всех этапах течения ВИЧ-инфекции у беременных женщин выявляется дисбаланс иммунной системы, проявляющийся дефицитом Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Отмечается прямая корреляция снижения CD4 с клиническим прогрессированием заболевания. Использование метода иммуноцитохимии и выявление антигена ВИЧ в цервикальной слизи у всех обследуемых женщин свидетельствует о высоком риске интранатального инфицирования плода при

ведении родов через естественные родовые пути. Учитывая тот факт, что степень выраженности экспрессии антигена ВИЧ не соответствует маркеру активности вирусного процесса — величине иммуносупрессии (уровню CD4), необходимо рекомендовать данную методику для практического здравоохранения, как показатель степени риска интранатального инфицирования плода. Выбор тактики родоразрешения ВИЧ-инфицированных женщин должен базироваться на количественной оценке перинуклеарной экспрессии антигена ВИЧ в лимфоцитах цервикальной слизи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городничева Ж.А., Савельева И.С. Репродуктивное поведение ВИЧ-инфицированных женщин. // Акушерство и гинекология. — 2005. — №6. — С. 61-63.
2. Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю., Сильц В.В. и др. Значение лабораторных маркеров активной репликации цитомегаловируса у ВИЧ — инфицированных

беременных женщин при оценке риска врожденной и внутриутробной ЦМВ-инфекции // Акушерство и гинекология. — 2005. — №2. — С. 24-29.

3. De Martino M., Rossi M., Azzari C., et al. IL-6 synthesis and IgE overproduction in children with perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection. // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 1999. — Vol. 82. — P. 212-216.

Адрес для переписки: Иглина М.А. УлГУ, ИМЭиФК, кафедра акушерства и гинекологии, ст. преподаватель. Контактные телефоны: (8422) 32-00-14 рабочий, (8422) 97-31-63 мобильный. e-mail: marinaigli@mail.ru

© ЛЕВАНОВ Л.Н., МАТВЕЕВ Л.Э., ЮН Т.Э., ЛЕБЕДЕВ Л.Р., ШВАЛОВ А.Н., БАЙКОВ И.К., МАТВЕЕВА В.А., РИХТЕР В.А., ТИКУНОВА Н.В. — 2008

ОДНОЦЕПОЧНОЕ АНТИТЕЛО ПРОТИВ ГЛИКОПРОТЕИНА E ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Л. Н. Леванов, Л. Э. Матвеев, Т. Э. Юн, Л. Р. Лебедев, А. Н. Швалов, И. К. Байков, В. А. Матвеева, В. А. Рихтер, Н. В. Тикунова

(ФГУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирская область, п. Кольцово; Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; Новосибирский государственный университет)

Резюме. На основе кДНК-фрагментов генов, кодирующих переменные домены тяжелой и легкой цепей моноклонального антитела (МКА) против гликопротеина E вируса клещевого энцефалита (КЭ), сконструирована рекомбинантная плазмидная ДНК pSC10C2. Эта плазида обеспечивала экспрессию одноцепочечного антитела sc10C2 против вируса КЭ в клетках *Escherichia coli*. Продуцируемое антитело связывало вирус КЭ, штамм 205, и рекомбинантный белок E вируса КЭ. Константа аффинности очищенного sc10C2 составила $(1,2 \pm 0,3) \times 10^7 \text{ M}^{-1}$.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, одноцепочечное антитело против гликопротеина E.

SCFV-ANTIBODY AGAINST GLYCOPROTEIN E OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS

L. N. Levanov, L. E. Matveev, T. E. Yun, L. R. Lebedev, A. N. Shvalov, I. K. Baykov, V. A. Matveeva, V. A. Richter, N. V. Tikunova

(Federal State Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Novosibirsk region Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk Novosibirsk State University, Russia)

Summary. The recombinant plasmid DNA pSC10C2 was constructed on the basis of cDNA fragments of the genes encoding variable domains of the heavy and light chains of MAb against glycoprotein E of Tick-Borne encephalitis virus (TBEV). This plasmid provided an expression of scFv-antibody sc10C2 against TBEV in *Escherichia coli* cells. The produced antibody was able to bind TBEV, strain 205, and recombinant protein E of TBEV. Affinity of purified sc10C2 was $(1,2 \pm 0,3) \times 10^7 \text{ M}^{-1}$.

Key words: tick-borne encephalitis virus, scFv-antibody against glycoprotein E.

Клещевой энцефалит (КЭ) — острое природно-очаговое инфекционное заболевание нервной системы, передающееся иксодовыми клещами. Возбудителем заболевания является вирус КЭ, представитель семейства Flaviviridae. Современная эпидемическая ситуация в отношении КЭ характеризуется значительным ростом заболеваемости [1, 2]. Эта закономерность характерна не только для России, где регистрируется большая часть случаев заболеваний, но и для многих европейских стран. В РФ за последние годы заболеваемость КЭ возросла в девять раз и достигла 11 000 случаев в год [1]. В настоящее время единственным специфическим средством лечения этого заболевания является гамма-глобулин против вируса КЭ, получаемый из крови им-

мунизированных людей. Высокая стоимость данного препарата и возможный биологический риск при его применении делают необходимым поиск альтернативных терапевтических средств. В качестве альтернативы гамма-глобулину могли бы использоваться моноклональные антитела человека, однако, к настоящему времени МКА человека, специфически направленные к вирусу КЭ, отсутствуют.

В последние годы внимание исследователей привлекают рекомбинантные антитела, которые можно получать в апробированных экспрессионных системах в больших количествах в отличие от иммуноглобулинов, получаемых при иммунизации животных и человека. Среди них большой интерес представляют, в частности,

химерные антитела, в которых мышинные константные домены заменены на человеческие. Такие антитела, как правило, сохраняют специфичность и биологические свойства исходных моноклональных антител. Кроме того, они обладают меньшей иммуногенностью по сравнению с МКА животных, а также характеризуются повышенной стабильностью *in vivo*, что, по-видимому, обусловлено наличием видоспецифических аминокислотных остатков, которые участвуют в контроле метаболизма иммуноглобулинов [3]. Поэтому рекомбинантные химерные антитела против вируса КЭ, в случае наличия у них вируснейтрализующих и протективных свойств, были бы полезны для профилактики и терапии этого заболевания.

Одним из основных биохимических показателей для любого антитела, предназначенного для медицинского применения, является константа аффинности, которая характеризует прочность связывания антитела с целевым антигеном. Как было неоднократно показано, антитела с высокой константой аффинности более эффективны в терапии, поскольку они успешнее конкурируют с естественными лигандами за целевой рецептор [4]. Кроме того, от аффинности зависит время пребывания антитела в организме, а также терапевтическая доза препарата.

Для того чтобы оценить, какая будет аффинность у полноразмерных антител, обладающих двумя центрами связывания с антигеном, возможно измерение аффинности их моновалентных аналогов с поправкой на бивалентную природу молекулы иммуноглобулина [5]. Такими аналогами являются одноцепочечные антитела, представляющие собой небольшие полипептиды (около 26 кДа), в которых вариабельные домены тяжелой (Vh) и легкой (Vl) цепей иммуноглобулина объединены гибким пептидным линкером в единую молекулу. Поскольку такие антитела представляют собой антигенсвязывающий домен исходного иммуноглобулина, они, как правило, сохраняют специфичность и обладают сходным сродством к антигену [6].

Цель данной работы заключалась в получении одноцепочечного антитела против вируса КЭ и оценке его аффинности.

Материалы и методы

Материалы. В качестве антигена в работе использовали инактивированный вирус клещевого энцефалита и рекомбинантный белок E вируса КЭ [7].

Эндонуклеазы рестрикции, Taq-полимераза, Pfu-полимераза, ДНК-лигаза фага T4 («Сибэнзим», Россия).

Бактериальные штаммы: *E. coli* DH5aF' (F, ϕ80dlacZΔM15, recA1, endA1, gyrA96, thi-1, hsdR17(r₊, m₊), supE44, relA1, deoR)Δ(lacZYA-argF)U169; *E. coli* BL21 (DE3) (F, ompT, hsd S_b(r₊, m₊), gal dcm (DE3)).

Выделение РНК проводили с помощью TRIzol-реагента («Sigma», США). Для этого к 200 мкл клеточной суспензии (5-10 × 10⁶ клеток/мл) добавляли 1 мл TRIzol-реагента и перемешивали в течение 30 мин при 30°C. Затем к лизату добавляли 100 мкл хлороформа, интенсивно встряхивали и в течение 20 мин инкубировали при 70°C, после чего суспензию центрифугировали в течение 15 мин при 12 000 × g. Верхнюю водную фазу объединяли с 5 мкл 10% декстрана, к полученному раствору добавляли 600 мкл изопропанола, перемешивали и выдерживали 30 мин при — 20°C, после чего смесь центрифугировали 30 мин при 12 000 × g, отбирали водную фазу, из которой РНК осаждали этанолом.

Синтез кДНК и амплификацию генов, кодирующих вариабельные домены тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина мыши, проводили методом ОТ-ПЦР с использованием коммерческого набора Titan one tube RT-PCR («Roche Applied Science», Германия) согласно инструкции производителя. Для синтеза фрагмента ДНК, кодирующего вариабельный домен тяжелой цепи, в реакционную смесь добавляли праймер Vhdir

5'-CGGAACCTCGAGGTTMMAGCTGSAGTC, соответствующий последовательности мРНК, кодирующей FR1-районы тяжелых цепей иммуноглобулинов мыши и Vhrev 5'-TGAGGAGACGGTGACCGTGGTGCCTTGG CCCCCA, комплементарный J-сегментам тяжелых цепей иммуноглобулинов мыши. Праймеры Vhdir и Vhrev содержат в своем составе сайты узнавания для эндонуклеаз рестрикции XhoI и BstEII, соответственно. Синтез фрагмента ДНК, кодирующего вариабельный домен легкой цепи, проводили с использованием вырожденного праймера Vldir 5'-GAYATTGAGCTCACMCAWCTMCA, соответствующего последовательности мРНК, кодирующей FR1-районы легких цепей иммуноглобулинов мыши и Vlrev 5'-GGAAGATCTATACAGTTGGTGCAG, комплементарный J-сегментам легких цепей иммуноглобулинов мыши. Праймеры Vldir и Vlrev содержат в своем составе сайты узнавания для эндонуклеаз рестрикции SacI и BglII, соответственно. Продукты амплификации выделяли из ПЦР-смеси с помощью набора QIAquick Gel Extraction Kit («QIAGEN», США) согласно инструкции производителя и анализировали в 1,5% агарозном геле.

Конструирование рекомбинантной плазмидной ДНК pSC10C2. Для получения гена одноцепочечного антитела Vh- и Vl-фрагменты обрабатывали эндонуклеазами рестрикции XhoI, BstEII и SacI, BglII, соответственно, и лигировали с олигонуклеотидным коннектором, кодирующим линкерный пептид (Gly₄Ser)₃. Коннектор, кодирующий линкерный пептид (Gly₄Ser)₃, получали отжигом двух пар олигонуклеотидов:

5'-GTCACCGTCTCCTCAGGTGGCGGTGGCTCGG GCGGTGGT,

5'-GGTTCGGGTGGCGGCGGATCTGACATTGAGCT,

5'-GAGCCACCGCCACCTGAGGAGACG,

5'-CAATGTCAGATCCGCCGCCACCCGACCCACCA CCGCC.

Фрагмент ДНК, кодирующий лидерный пептид пектагилазы В (pelB), был получен методом ПЦР с использованием в качестве матрицы плазмиды pET (rF11) и олигонуклеотидных праймеров 5'-CCGCTCGAGCAGCTGCACCTGGGC, 5'-GGAATTTCGACCACACTCCCCTTG, обеспечивающих в амплификационном фрагменте сайты узнавания для эндонуклеаз рестрикции EcoRI и XhoI. Этот фрагмент, обработанный эндонуклеазами рестрикции EcoRI и XhoI, и ген одноцепочечного антитела, обработанный эндонуклеазами рестрикции XhoI и BglII, были встроены в плазмиду pGEM1 по сайтам рестрикции EcoRI и BglII. Полученную в результате плазмиду pSC10C2 анализировали с помощью эндонуклеаз рестрикции EcoRI, XhoI, BstEII, SacI, BglII. Структуру гена одноцепочечного антитела подтверждали секвенированием. Секвенирование проводили с использованием автоматического секвенатора CEQ™ 2000XL DNA Analysis System («Beckman coulter» USA) и наборов CEQ™ DTCS Quick Start Kit («Beckman coulter» USA).

Получение одноцепочечного антитела в клетках *E. coli*. Для получения одноцепочечного антитела использовали штамм *E. coli* BL21(DE3). Культуру клеток трансформировали плазмидной ДНК pSC10C2. Индивидуальный клон после трансформации трижды рассевали до отдельных колоний. Рекомбинантный штамм нарабатывали в питательной среде 2×YT, содержащей 100 мкг/мл ампицилина, инкубировали до оптической плотности 0,6-0,8 при 37°C и интенсивном качении, после чего клетки индуцировали 1 mM IPTG в течение 15 ч.

Получение субклеточных фракций *E. coli*. Для фракционирования клеток *E. coli* индуцированную культуру центрифугировали в течение 5 мин при 10 000 × g. Образовавшийся осадок ресуспендировали в буфере STE (200 mM Трис-НСl, рН 8,0, 10 mM ЭДТА, 20% сахараза) и выдерживали 30 мин во льду. Полученную суспензию клеток центрифугировали в течение 10 мин

при 10 000 × g; супернатант представлял собой фракцию периплазматических белков. Образовавшийся осадок клеток ресуспендировали в буфере ТЕ (50 мМ Трис-НСl, рН 8,0, 10 мМ ЭДТА), после чего клетки разрушали с помощью ультразвукового дезинтегратора Ultrasonic Processor («Cole Parmer Instruments», США), как описано в протоколе [8]. Полученную суспензию клеток центрифугировали в течение 10 мин при 10 000 × g; супернатант представлял собой фракцию цитоплазматических белков.

Очистка одноцепочечного антитела с помощью гель-фильтрации. Раствор периплазматических белков объемом 2 мл, содержащий одноцепочечное антитело, наносили на хроматографическую колонку (длина 80 см, диаметр 1,4 см), с сорбентом сефакрил S-300 («Pharmacia», Швеция) и уравновешенную буфером, содержащим 10 мМ Трис-НСl, рН 7,6; 0,1 М NaCl. На выходе из колонки располагали спектрофотометрический детектор, за которым следовал коллектор фракций. Оптическую плотность элюата на выходе из колонки регистрировали при λ=280 нм. Как только фронт достигал выхода колонки, начинали собирать фракции объемом 2 мл. Состав фракций анализировали методом электрофореза в 12% ПААГ с SDS [9]. Фракции, содержащие одноцепочечное антитело, объединяли и осаждали сульфатом аммония (65% от насыщения). Осадок растворяли и проводили диализ против 0,9% раствора NaCl. Концентрацию очищенного одноцепочечного антитела измеряли на спектрофотометре SmartSpec™ 3000 («Bio Rad», USA), используя метод Лоури-Фолина [10].

Иммуноблотинг. Рекомбинантный белок Е вируса КЭ разделяли электрофоретически в 12% ПААГ с SDS и переносили на нитроцеллюлозную мембрану 0,45 мкм («Millipore», США). После блокирования сайтов неспецифического связывания 3% раствором бычьего сывороточного альбумина (БСА) («Sigma», США) мембрану инкубировали с очищенным одноцепочечным антителом в концентрации 19,6 нг. Связавшееся антитело выявляли при добавлении конъюгата щелочной фосфатазы с антивидовыми антителами в разведении 1:1000. Визуализацию иммунного комплекса проводили, добавляя 5-бromo-3-индолофосфат («Carl Roth GmBh», Германия) и нитротетразолевый синий («Sigma», США).

Иммуноферментный анализ. Одноцепочечное антитело в составе клеточных лизатов тестировали с использованием инактивированного вируса КЭ. На поверхность полистиролового планшета сорбировали инактивированный вирусный препарат (вирус КЭ, штамм 205), в концентрации 200 нг/лунку и после блокировки мест неспецифического связывания 3% раствором БСА инкубировали с последовательными разведениями клеточных лизатов, содержащих одноцепочечное антитело. Иммунные комплексы выявляли добавлением антивидового конъюгата щелочной фосфатазы в разведении 1:1000. В качестве хромогена использовали *para*-нитрофенилфосфат («ICN», США). В качестве отрицательного контроля использовали лизаты клеток, несущих векторную плазмиду pGEM1.

Определение константы аффинности одноцепочечных антител. Очищенное одноцепочечное антитело 10С2 в концентрации $2,0 \times 10^{-8}$ М инкубировали с последовательными разведениями рекомбинантного белка Е в концентрации от $1,2 \times 10^{-6}$ М до $9,3 \times 10^{-9}$ М. Полученные растворы добавляли в лунки с предварительно сорбированным рекомбинантным белком Е в концентрации 200 нг/лунку. Иммунные комплексы выявляли при добавлении антивидового конъюгата щелочной фосфатазы в разведении 1:1000. В качестве хромогена использовали *para*-нитрофенилфосфат.

Результаты и обсуждение

Для конструирования одноцепочечного антитела к вирусу КЭ в качестве прототипа было использовано

но МКА 10С2, продуцируемое мышшиной гибридомой. Выбор этой гибридомы был обусловлен тем, что по данным конкурентного анализа МКА 10С2 взаимодействует с доменом Е2 гликопротеина Е, согласно классификации Цехановской с соавторами [11]. Известно, что домен Е2 играет основную роль в формировании нейтрализующих и протективных антител, а также участвует в рецепторном связывании. Было показано, что МКА 10С2 способно защищать модельных животных от вирусной инфекции в реакции биологической нейтрализации, а также способно блокировать гемагглютинирующую активность вируса [11].

На первом этапе работы из клеток гибридомы 10С2 выделили суммарную РНК. Синтез кДНК и амплификацию генов, кодирующих переменные домены тяжелой и легкой цепей иммуноглобулина мышши, проводили методом ОТ-ПЦР. Определение нуклеотидных последовательностей ПЦР-фрагментов, кодирующих Vh- и Vl-цепи МКА 10С2, показало, что Vh-сегмент принадлежит к семейству VHJ558.45 тяжелых цепей антител мышши, а Vl-сегмент принадлежит к генам κ-цепей. На рис. 1 приведены аминокислотные последовательности переменных доменов тяжелой (Vh) и легкой (Vl) цепей антитела 10С2 в сравнении с Vh- и Vl-цепями МКА 4.2 и МКА Е6В. Известно, что антитело 4.2 способно нейтрализовать вирус шотландского энцефалита овец, который по современной классификации относится к роду *Flavivirus* [12]. Подобные свойства в отношении вируса КЭ для антитела Е6В не были показаны [13, 14]. Из данного сравнения видно, что антитело 10С2 не имеет общих мотивов в CDR-участках (ответственных за связывание с антигеном) с антителами 4.2 и Е6В. Исходя из этого, можно предположить, что данное антитело, обладающее уникальной молекулярной структурой, будет иметь свойства, отличающиеся от свойств сравниваемых антител.

Vh-цепи	
	CDR-1
10C2	EVKLEESVPELVKPGASVKLSCKSSGYTFTENTHIIHWKQSHGKSLLEYIG
4.2	Q.Q.QQ.G.....M...A.....DYV.G.....RT.QG..W..
E6B	VEL..SGGGL..Q..E.M....VA..F..SDAWMD...L..PE.G..WVA
	CDR-2
10C2	GINFDNGGTSYNGKFKGK--ATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC
4.2	E.Y.GS.T.Y.E..E..D....A...N....Q.S.....F.....
E6B	E.RSKSNNHATSYAESVVEGRF.ISR.D.K.SV.LQMNN.RA..TGI...
	CDR-3
10C2	ARWEITA--TLAYWGQGLTVTVSS
4.2	.G.DEXYIA.D.....T.....
E6B	T.YGYLYWYFDVLDL...T.....
Vl-цепи	
	CDR-1
10C2	DIELTQSPA-LMSASPGKVTMTCSASSVS-YMF----WYQQKPRSSP
4.2-SL...V..T..I..R..GNIHN.LA-----QGK..
E6BPPSLAV.L.QGA.IS.R..K.LDS.GNSFLH.....LGGP.
	CDR-2
10C2	KSWIYLTSLNLSGVPARFSGSGSTSYSLTISSMEAEADAATYYCQQWSS
4.2	QLLV.KAQT..D...S.....Q...K.N.LQP..FGS.....HFW.
E6B	.LL...A...E..L.....R.DFT...DPV..D.....NND
	CDR-3
10C2	-PL-TFGGGTKLEIKRA
4.2	T.PW.....
E6B	D.--S.....

Рис. 1. Сравнение аминокислотных последовательностей переменных доменов тяжелых (Vh) и легких (Vl) цепей моноклональных антител 10С2, 4.2 и Е6В.

На следующем этапе ДНК-фрагменты, кодирующие Vh- и Vl-домены МКА 10С2, объединяли с помощью олигонуклеотида, кодирующего линкерный пептид (Gly₄Ser)₃. Полученный ген одноцепочечного антитела встраивали в плазмиду pGEM1 под транскрипционный контроль позднего промотора бактериофага Т7. К 5'-концу гена, кодирующего одноцепочечное антитело 10С2 (sc10С2), был присоединен фрагмент ДНК, кодирующий лидерный пептид пектатглизы В (pelB) *Erwinia carotovora*, полученный на основе плазмиды pET (rF11) [15] с использованием ПЦР. Известно, что лидерные пептиды эффективно секретрируемых прокариотиче-

ских белков, таких как *pelB*, направляя секрецию в периплазматическое пространство, способствуют правильной упаковке молекул одноцепочечных антител. Считается, что секреция белка в периплазму бактерий имитирует его транспорт через эндоплазматический ретикулум в эукариотических клетках [16]. В результате была получена рекомбинантная плазмида *pSC10C2* (рис. 2). Правильность встраивания ДНК-фрагментов подтверждали секвенированием.

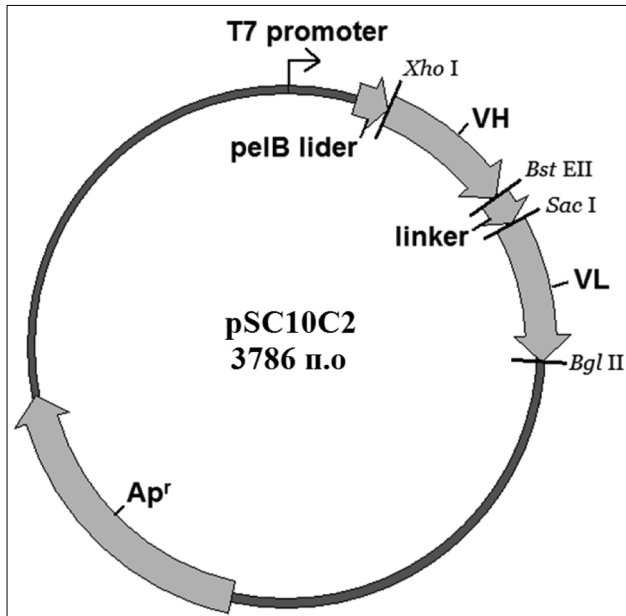


Рис. 2. Схема строения рекомбинантной плазмиды *pSC10C2*. Указаны сайты эндонуклеаз рестрикции. T7 — поздний промотор фага T7; *pelB* — фрагмент ДНК, кодирующий лидерный пептид; Vh и Vl — вариабельные участки генов, кодирующих тяжелую и легкую цепь рекомбинантного антитела; linker (Gly, Ser)₃ — фрагмент ДНК, кодирующий линкерный пептид; *Amp^r* — ген устойчивости к ампициллину.

Сконструированной плазмидой *pSC10C2* трансформировали клетки *E. coli* BL21(DE3), содержащие в бактериальной хромосоме ген РНК-полимеразы фага T7 под контролем индуцибельного промотора *lacUV5*. При добавлении в культуральную среду индуктора *lac*-оперона IPTG в этом штамме синтезируется РНК-полимераза фага T7, обеспечивающая высокоэффективную транскрипцию со специфических промоторов. Клетки *E. coli* BL21(DE3)/*pSC10C2* индуцировали IPTG в среднелогарифмической стадии роста и культивировали в течение ночи. Электрофоретический анализ лизатов клеток *E. coli* BL21(DE3)/*pSC10C2* показал наличие в индуцированной культуре дополнительного белка с молекулярной массой около 26 кДа, что соответствует расчетной молекулярной массе одноцепочечного антитела (рис. 3, дорожка 2). В контрольном лизате индуцированных клеток, содержащих плазмиду без встройки, этот белок отсутствовал (рис. 3, дорожка 1).

Способность полученного одноцепочечного антитела связывать вирус КЭ была подтверждена методом иммуноферментного анализа (ИФА) взаимодействия клеточных лизатов, содержащих одноцепочечное антитело, с вирусом КЭ, сорбированным на поверхность иммунологического пластика. Результаты показали, что значение оптической плотности при связывании с вирусом одноцепочечного антитела, достоверно превышает таковое в контроле, что доказывает способность *sc10C2* эффективно связываться с вирусом КЭ (рис. 4).

Исследование внутриклеточной локализации *sc10C2* показало, что одноцепочечное антитело секретировалось в периплазматическое пространство (рис. 3, дорожка 4). Очистку одноцепочечного антитела из периплазмы проводили методом гель-фильтрации. Результаты приведены на рис. 3 (дорожка 7). Анализ

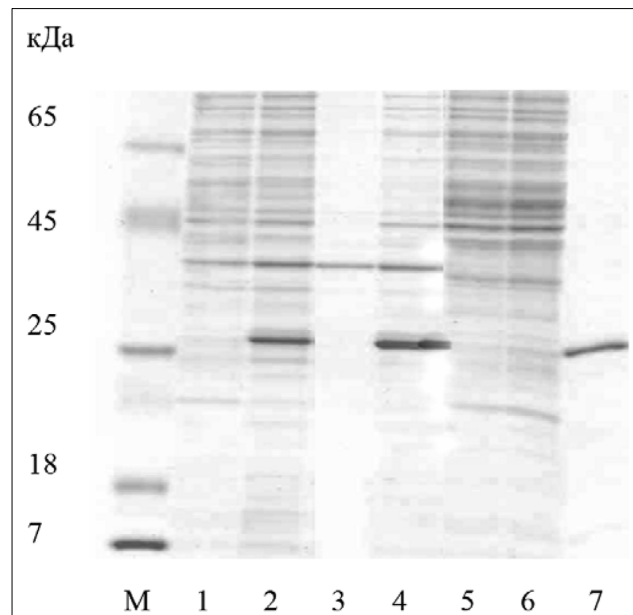


Рис. 3. Электрофореграмма в 12% SDS-ПААГ лизатов клеток, периплазматических и цитоплазматических фракций, а также очищенных одноцепочечных антител. Дорожки: лизаты клеток *E. coli* BL21 (DE3)/*pGEM1* (1), *E. coli* BL21 (DE3)/*pSC10C2* (2); периплазматические фракции клеток *E. coli* BL21 (DE3)/*pGEM1* (3), *E. coli* BL21 (DE3)/*pSC10C2* (4); цитоплазматические фракции клеток *E. coli* BL21 (DE3)/*pGEM1* (5), *E. coli* BL21 (DE3)/*pSC10C2* (6); очищенные *sc10C2* (7); M — стандарт молекулярных масс.

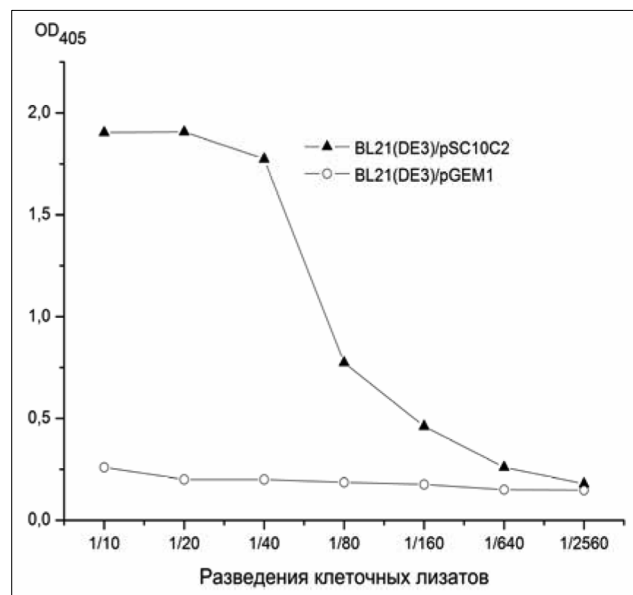


Рис. 4. Иммуноферментный анализ взаимодействия клеточных лизатов, содержащих *sc10C2*, с инактивированным вирусом КЭ, штамм 205. Клеточные лизаты нанесены в последовательных разведениях; проявление антивидовым конъюгатом щелочной фосфатазы в разведении 1/1000.

геля с помощью программы «Gel-Pro» показал, что уровень очистки составил приблизительно 70%.

Специфичность очищенного *sc10C2* подтверждали с помощью иммуноблот-анализа (рис. 5). Было показано, что одноцепочечное антитело выявляло рекомбинантный белок E вируса КЭ. В качестве положительного контроля использовали исходное МКА 10C2. В качестве отрицательного контроля использовали нормальную неиммунную мышиную сыворотку (рис. 5).

На следующем этапе с помощью иммуноферментного анализа [17] была определена константа аффинности полученного антитела. Для регрессии экспериментальных данных использовали следующую зависимость:

$$OD_{405}(B_0) = N \cdot (A_0 - B_0 - K_d + \sqrt{(A_0 + B_0 + K_d)^2 - 4 \cdot A_0 \cdot B_0})$$

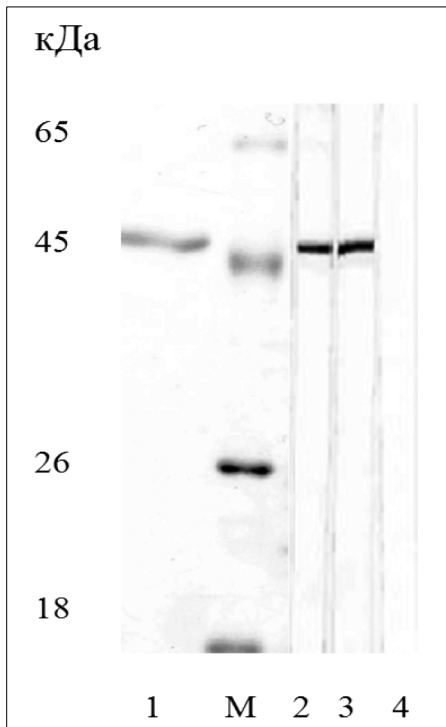


Рис. 5. Электрофореграмма в 12% SDS-ПААГ рекомбинантного белка Е вируса КЭ (1) и иммуноблот-анализ этого белка с использованием очищенных sc10C2 (2), МКА 10C2 (3), а также нормальной неиммунной мышиной сыворотки (4); М — стандарт молекулярных масс.

ли с использованием математического пакета Origin 7.0. График зависимости значения оптической плотности раствора от концентрации антитела приведен на рис. 6. Константа аффинности для sc10C2 составила $(1,2 \pm 0,3) \times 10^7 \text{ M}^{-1}$.

Таким образом, на основе генетического материала гибридомы 10C2, продуцирующей МКА против вируса КЭ, сконструирована рекомбинантная плазмидная ДНК pSC10C2, обеспечивающая экспрессию одноцепочечного антитела в клетках *E. coli* BL21(DE3). Полученное одноцепочечное антитело в составе клеточных лизатов способно эффективно связываться с вирусом КЭ, штамм 205. После хроматографической очистки sc10C2 была измерена константа аффинности полученного антитела, которая составила $(1,2 \pm 0,3) \times 10^7 \text{ M}^{-1}$. Учитывая тот факт, что одноцепочечное антитело имеет только

где OD_{405} — оптическая плотность раствора в лунке планшета, A_0 — суммарная концентрация антитела в растворе (на стадии первоначальной инкубации), B_0 — суммарная концентрация белка Е, K_d — константа равновесия диссоциации комплекса антиген-антитело в растворе, N — нормировочный множитель, который определяется параметрами эксперимента и не зависит от концентрации антител. Регрессию осуществляли

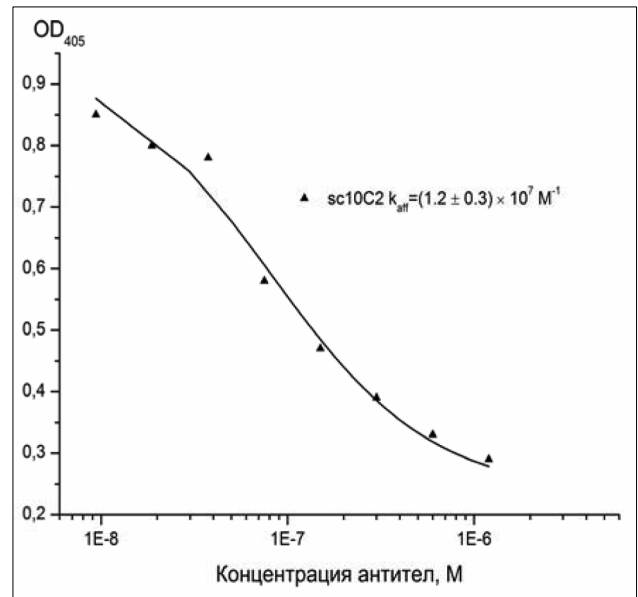


Рис. 6. Иммуноферментный анализ взаимодействия очищенных sc10C2 с рекомбинантным белком Е вируса КЭ в растворе; проявление антивидовым конъюгатом щелочной фосфатазы в разведении 1/1000.

один антигенсвязывающий сайт, можно предположить, что сконструированное на его основе химерное антитело будет обладать аффинностью на 1-2 порядка выше и в случае наличия нейтрализующих и протективных свойств данное антитело могло бы стать ценным препаратом для профилактики и терапии клещевого энцефалита.

На основе кДНК-фрагментов генов, кодирующих переменные домены тяжелой и легкой цепей МКА 10C2 против гликопротеина Е вируса КЭ, сконструирована рекомбинантная плазмидная ДНК pSC10C2, обеспечивающая экспрессию одноцепочечного антитела sc10C2 против вируса КЭ в клетках *Escherichia coli*. Полученное антитело sc10C2 связывало вирус КЭ, штамм 205, и рекомбинантный белок Е вируса КЭ; константа аффинности sc10C2 составила $(1,2 \pm 0,3) \times 10^7 \text{ M}^{-1}$.

Авторы выражают глубокую благодарность Е.В. Протопоповой и А.Б. Рыжикову (ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор») за плодотворное обсуждение полученных результатов.

Работа была частично поддержана администрацией Новосибирской области, проект ДН-01-06.

ЛИТЕРАТУРА

- Беспалов И.А., Шиянов П.А., Лукашевич Л.В. Получение одноцепочечных антител к ферритину человека в клетках *Escherichia coli* // Молекулярная биология. — 1993. — №27. — С. 451-460.
- Гловер Д. Новое в клонировании ДНК. — М.: Мир, 1989. — 222с.
- Досон Р., Элиот Д., Элиот У., Джонс К. Справочник биохимика. — М.: Мир, 1991. — 466 с.
- Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики // Вопросы вирусологии. — 2005. — №3. — С. 26-32.
- Локтев В.Б., Терновой В.А., Немесов С.В. Молекулярно-генетическая характеристика вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. — 2007. — №5. — С. 6-10.
- Николенко Г. Н., Протопопова Е. В., Ильичев А.А. и др. Рекомбинантные антитела к вирусу клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. — 2002. — Т. 47. — №5. — С. 31-36.
- Рекомбинантная плазмидная ДНК PGSDEI, кодирующая белок Е вируса клещевого энцефалита и штамм *Escherichia coli* — продуцент рекомбинантного белка Е вируса клещевого энцефалита: Патент РФ №2136754, Н.А., 1999.
- Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. — М.: Мир, 2000. — 97с.
- Тукунова Н.В., Николенко Г.В., Протопопова Е.В. и др. Получение одноцепочечных антител к поверхностному гликопротеину Е вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии. — 1999. — Т.44. — №1. — С. 12-15.
- Bird R.E., Hardman K.D., Jacobson J.W. Single-chain antigen-binding proteins // Science. — 1988. — Vol. 242. — P. 423-426.
- Friguet B., Chaffotte A.F., Djavadi-Ohanian L., Goldberg M.E. Measurements of the true affinity constants in solution of antigen-antibody complexes by enzyme-linked immunosorbent assay // Journal of Immunological Methods. — 1985. — Vol. 77. — P. 305-319.

12. Jiang W., Bonnert T.P., Venugopal K., Gould E.A. A single chain antibody fragment expressed in bacteria neutralizes tick-borne flaviviruses // *Virology*. — 1994. — Vol. 200. — P. 21-28.

13. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // *Nature*. — 1970. — Vol. 227. — P. 680-685.

14. Presta L.G. Engineering of therapeutic antibodies to minimize immunogenicity and optimize function // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2006. — Vol. 58. — P. 640-656.

15. Scerra A., Pluckthun A. Assembly of a functional

immunoglobulin Fv fragment in *Escherichia coli* // *Science*. — 1988. — Vol. 240. — P. 1038-1041.

16. Tsekhanovskaya N.A., Matveev L.E., Rubin S.G. et al. Epitope analysis of tick-borne encephalitis (TBE) complex viruses using monoclonal antibodies to envelope glycoprotein of TBE virus (persulcatus subtype) // *Virus Research*. — 1993. — Vol. 30. — P. 1-16.

17. Xie L., Jones R.M., Glass T.R., et al. Measurement of the functional affinity constant of a monoclonal antibody for cell surface receptors using kinetic exclusion fluorescence immunoassay // *Journal of Immunological Methods*. — 2005. — Vol. 304. — P. 1-14.

Адрес для переписки: Леванов Лев Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории разработки средств экстренной профилактики ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» (630559 Новосибирская область, пос. Кольцово).

Телефон: 8(383) 336-58-95; — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, город Новосибирск, проспект Лаврентьева, 8. E-mail: levanov_lev@mail.ru

© ШПЫНОВ С.Н., АРСЕНЬЕВА И.В., ГРАНИТОВ Н.В., РУДАКОВ В.М. — 2008

КЛЕЩЕВОЙ РИККЕТСИОЗ В АЛТАЙСКОМ КРАЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ

С.Н. Шпынов, И.В. Арсеньева, В.М. Гранитов, Н.В. Рудаков

(Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул;

Омская государственная медицинская академия; Омский НИИ природноочаговых инфекций)

Резюме. Последние десятилетия XX века характеризуются ростом заболеваемости природно-очаговыми инфекциями, передаваемыми клещами, в том числе клещевым риккетсиозом (сибирский клещевой тиф или клещевой сыпной тиф Северной Азии). Начиная с 1936 г. (начало официальной регистрации клещевого риккетсиоза) по 2007 г. в России зарегистрировано более 68 тысяч случаев этой инфекции. Наиболее существенный рост заболеваемости отмечен в Западной Сибири и на Дальнем Востоке. При этом эпидемиологическую ситуацию по клещевому риккетсиозу в Западно-Сибирском регионе определяет Алтайский край и Республика Алтай (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения — более 50,0). Заболеваемость клещевым риккетсиозом зарегистрирована во всех ландшафтно-географических зонах Алтайского края. Проведенные молекулярно-биологические исследования позволили выявить «новые» бактериальные патогены из порядка *Rickettsiales* в переносчиках в очагах клещевого риккетсиоза на территории Алтайского края. Впервые осуществлена молекулярно-биологическая верификация заболеваний у пациентов с клещевым риккетсиозом в Алтайском крае и доказана этиологическая роль *R. sibirica sensu stricto* в возникновении заболеваний этой инфекцией.

Ключевые слова: клещевой риккетсиоз, верификация.

TICK-BORNE RICKETTSIOSIS IN ALTAI REGION: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS, MOLECULO-BIOLOGICAL VERIFICATION

S.N. Shpynov, I.V. Arsenjeva V.M., Granitov, N.V. Rudakov

(Altai State Medical University, Barnaul, Omsk State Medical Academy, Omsk Research Institute of Natural Foci Infections, Russia)

Summary. The last decades of the XX th century are characterized by the growth of the morbidity rate caused by natural-foci infections passed by the ticks, including tick-borne rickettsiosis (Siberian tick typhus or tick-borne spotted fever typhus of North Asia). From 1936 (the beginning of the official registration of the tick-borne rickettsiosis) to 2007, 68 thousand cases of this infection are registered in Russia. The most essential growth of the sickness rate is registered in West Siberia and Far East. In this case Altai region and the Republic of Altai (the ratio of the sickness rate is 50,0 persons per 100 thousand of the population) define the epidemiological situation on the tick-borne rickettsiosis on the territory of the Western-Siberian region. The sickness rate of the tick-borne rickettsiosis is registered in all geographical landscapes of Altai region. The carried-out moleculo-biological studies have allowed to reveal “new” bacterial pathogens out of the *Rickettsiales* in the vectors in the tick-borne rickettsiosis centers on the territory of Altai region. The moleculo-biological verification of the diseases among the patients having the tick-borne rickettsiosis was realized in Altai region for the first time and the etiological role of *R sibirica sensu stricto* in the origination of this infection diseases was proved.

Key words: tick-borne rickettsiosis, verification.

Клещевой риккетсиоз (КР) (сибирский клещевой тиф или клещевой сыпной тиф Северной Азии) — природноочаговая облигатно-трансмиссивная инфекция, вызываемая *Rickettsia sibirica*, эпидемически активные очаги которой имеют распространение в Азиатской части России. Эта инфекция зарегистрирована на 18 административных территориях юга Сибири и Дальнего Востока. С начала регистрации заболеваний КР в 1936 г. по 2007 г. (включительно) в России зарегистрировано более 68 тысяч случаев этой инфекции.

Официальная регистрация КР в Алтайском крае и республике Алтай (ранее — единая административ-

ная единица) ведется с 1942 г. За 65 лет исследований (1942 — 2007 гг.) в Алтайском крае (до 1995 г. республика Алтай включительно) было зарегистрировано 27877 случаев КР, из них 10985 случаев (39,4%) — за последнее десятилетие (1998 — 2007 гг.).

В последние десятилетия описан ряд «новых» патогенов человека из порядка *Rickettsiales* (*Anaplasma phagocytophila* и *R. heilongjiangensis*), вызывающих заболевания сходные по клинической картине с КР.

Цели настоящего исследования — анализ эпидемиологических особенностей КР в Алтайском крае (динамика, сезонность, клинико-серологические дан-

ные, территориальное распределения заболеваемости с выявлением территорий повышенного риска заражения населения), молекулярно-биологическая верификация диагноза КР, и изучение распространения $\alpha 1$ -протеобактерий из родов *Rickettsia*, *Anaplasma* и *Ehrlichia* в иксодовых клещах в Алтайском крае.

Материалы и методы

Осуществлен ретроспективный анализ заболеваемости КР в Алтайском крае и РФ за весь период регистрации. Изучено территориальное распределение заболеваемости КР в различных районах Алтайского края в разрезе ландшафтно-географических зон (подзон) края с определением среднесезонных показателей заболеваемости на 100 тыс. населения. Проведен анализ данных серологического обследования больных КР.

Для анализа многолетней заболеваемости использованы архивные данные отчетной документации санитарной службы (Федерального Центра ГСЭН МЗ РФ, Центра ГСЭН, ТУ Роспотребнадзора и ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае»), истории болезни больных, парные сыворотки от больных.

Биоптаты с места первичного аффекта были забраны у 12 пациентов с диагнозом «Сибирский клещевой тиф», находившихся в инфекционном отделении МУЗ «Городская больница №5» г. Барнаула в весенне-летний период 2005 г.

Имаго иксодовых клещей трех родов (*Dermacentor*, *Ixodes* и *Haemaphysalis*) в количестве 94 экземпляра были собраны с растительности в Алейском, Бийском и Шипуновском районах края в апреле-мае 2003 г.

Фрагмент *ompA* гена, специфичный для всех риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) 590 пар оснований (п.о.) был амплифицирован и секвенирован с использованием праймеров Rr190.70p и Rr190.701n (Fournier PE et al., 1998). Праймеры CSf (TAT GAC CAA TGA AAA TAA TAA) и CSFin (ACT TAT ACT CTC TAT GTA C), амплифицирующие ген цитрат синтетазы (*gltA*) были впервые использованы в данной работе совместно с праймерами CS409d и CS535r (Roux et al., 1997) для nested-ПЦР. Для амплификации *gltA* гена полной длины была применена hemi-nested ПЦР с использованием продуктов, полученных в первом раунде.

ДНК анаплазм и эрлихий была амплифицирована в ПЦР с применением прямого праймера 16SEHRD (5' GGTACCYACAGAAGAAGTCC 3') и обратного праймера 16SEHRR (5' TAGCACTCATCGTTTACAGC 3'), которые амплифицируют фрагмент 345 п.о. 16S рибосомальной РНК известных анаплазм и эрлихий (Parola et al., 2001).

ПЦР осуществляли в термоциклере Peltier PTC-200 (MJ Research, Inc, Watertown, MA) как описано (Roux et al., 1997). В качестве положительного контроля использовали ДНК *Rickettsia montanensis* и *Ehrlichia canis* в качестве отрицательного контроля — дистиллированную воду. Положительные ПЦР-продукты были очищены с применением QIAquick PCR purification kit (Qiagen) и секвенированы с использованием d-Rhodamine Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit (Applied Biosystems, Warrington, UK) на автоматическом секвенаторе ABI 3100 PRISM (Applied Biosystems). Полученные нуклеотидные последовательности были идентифицированы в режиме прямого доступа в GenBank.

Результаты и обсуждение

Алтайский край (показатели заболеваемости — 24,3-70,4 на 100 тыс. населения) и республика Алтай (54,2-97,3) занимают первое место по числу заболеваний КР не только в Западной Сибири, но и в Российской Федерации. На втором месте — Красноярский край — показатели — 4,9-9,5. На эти две административные

территории приходится более 80% всех случаев КР в России [3,5].

В многолетней динамике заболеваемости КР на территории Алтайского края отмечается чередование подъемов и спадов с общей тенденцией роста заболеваемости. Периоды подъема и снижения заболеваемости совпадают с аналогичными периодами по РФ (рис. 1).

Сопоставление динамики заболеваемости КР в России и Алтайском крае свидетельствует о росте показателей: в России с 0,2 в 1979 г. до 1,18 в 2005 г., т.е. в 5,9 раза — и увеличении показателей в Алтайском крае — с 4,4 в 1979 г. до 28,0 в 2005 г., т.е. в 6,7 раза. Первый пик заболеваемости КР в крае отмечается в 1954 г. (443 случая или 19,1 на 100 тыс. населения). Начиная с середины семидесятых годов в Алтайском крае, как и в целом в РФ, отмечается второй подъем заболеваемости КР. Так, в 1978–1987 гг. среднесезонные показатели составляли 8,7 на 100 тыс. населения (от 3,3 до 15,2 в отдельные годы), в 1988–1997 гг. — 29,1 (от 18,0 до 38,9), в 1998–2007 гг. — 41,7 (27,3–70,4). Наиболее высокие показатели заболеваемости КР приходились на 1990–2004 гг., когда ежегодно регистрировалось от 581 до 1867 случаев заболевания. По данным официальной регистрации в 2001 г. в Алтайском крае было зарегистрировано наибольшее количество случаев КР — 1867 (показатель — 70,4 на 100 тыс. населения), что составило 54% от общего числа случаев заболевания в РФ. Данные показатели свидетельствуют о высокой эпидемической активности очагов КР в Алтайском крае. В дальнейшем отмечается тенденция к некоторому снижению числа заболеваний: 1078 в 2002 г., 802 и 689 случаев в 2003 г. и 2007 г. соответственно.

Первые случаи заболевания отмечаются в апреле, последние — в октябре-ноябре. Эпидемический сезон длительный и в различные годы может продолжаться 7-8 месяцев, что обусловлено разнообразием видового состава клещей-переносчиков, отмечаемых в крае. Максимальная доля заболеваний регистрируется в мае-июне — 67,4%, с пиком в мае (41,3% от общего числа заболевших). В июле и августе происходит снижение доли заболеваний (9,4% и 6,2% соответственно), после чего в сентябре отмечается новый, хотя и меньший ее подъем (7,9%).

Территория Алтайского края за 65 лет (1942–2007 гг.) характеризуется расширением пространственной структуры нозоареала КР. Так, в 1946 г. заболевания зарегистрированы в 25 районах и 5 городах края [2], а в 1967 г. — в 49 районах из 63 (включая районы Горно-Алтайской автономной области, с 1991 г. — Республика Алтай) и 7 городах [4]. В настоящее время инфекция зарегистрирована во всех районах и городах края.

Природные очаги КР выявлены во всех ландшафтно-географических зонах Алтайского края. Картографический анализ данных многолетнего эпидемиологического надзора за заболеваемостью КР в крае позволил выделить районы с наибольшим уровнем за-

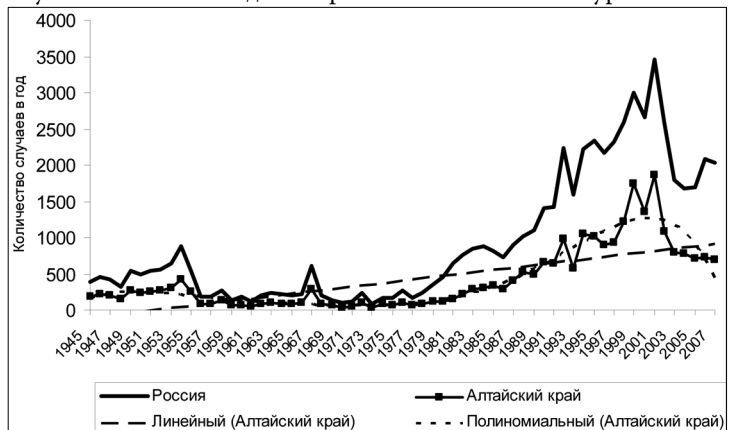


Рис. 1. Заболеваемость ССТ в России и Алтайском крае с 1945 по 2007 гг. (количество случаев).

Генотипирование α -протеобактерий из порядка *Rickettsiales* (риккетсий, эрлийи и анаплазм) в искодовых клещах собранных на территории Алтайского края

Район	Вид клещей	Общее количество исследованных клещей (экз.)	Результаты генотипирования		Микст-инфицированность клещей
			вид α -протеобактерий	в экз. клещей	
Алейский	<i>Dermacentor reticulatus</i>	22	<i>Rickettsia raoultii</i>	8	1— <i>Ehrlichia muris</i> , <i>Rickettsia tarasevichiae</i> , <i>Rickettsia</i> sp. AT-1; 1— <i>Ehrlichia muris</i> , <i>Rickettsia tarasevichiae</i> , <i>Rickettsia</i> sp. RpA4; 1— <i>Rickettsia tarasevichiae</i> , <i>Bacterium</i> «Montezuma»
	<i>Dermacentor marginatus</i>	6	<i>Rickettsia raoultii</i>	4	
	<i>Ixodes persulcatus</i>	8	<i>Anaplasma phagocytophila</i>	1	
			<i>Ehrlichia muris</i>	3	
			<i>Rickettsia tarasevichiae</i>	3	
			<i>Rickettsia</i> sp. AT-1	1	
<i>Rickettsia raoultii</i>	1	3			
<i>Bacterium</i> «Montezuma»	3				
<i>Haemaphysalis concinna</i>	20	« <i>Rickettsia heilongjiangensis</i> »	4	1— « <i>Rickettsia heilongjiangensis</i> », <i>Rickettsia raoultii</i>	
		<i>Rickettsia raoultii</i>	7		
Бийский	<i>Dermacentor reticulatus</i>	19	<i>Rickettsia raoultii</i>	9	
Шипуновский	<i>Dermacentor marginatus</i>	19	<i>Rickettsia raoultii</i>	5	

болеваемости в разрезе ландшафтно-географических зон (подзон) края. По степени активности и устойчивости природные очаги в различных подзонах можно распределить следующим образом. Наиболее интенсивны и стабильны природные очаги подзоны разнотравно-типчакково-ковыльных степей, в меньшей степени — подзоны северной и южной лесостепей. В этих подзонах отмечаются наиболее высокие среднеголетние (1990–2007 гг.) показатели заболеваемости. В последние годы отмечается увеличение активности природных очагов в районах южной лесостепи. Меньшее значение имеют природные очаги подзоны Северного Алтая. Наименьшая активность отмечается в подзонах типчакково-ковыльных степей и Западного Алтая.

Наиболее высокие показатели заболеваемости КР, по среднеголетним данным (1990–2007 гг.), отмечены в Завьяловском (среднеголетний показатель на 100 тыс. населения — 236,6), Романовском (175,9), Кытмановском (169,1), Баевском (151,5), Тогульском (115,7), Целинном (115,6), Тюменцевском (113,6), Суевском (112,3) и Заринском (108,7) районах. В ряде степных районов (Славгородский, Табунский, Ключевской, Угловский, Кулундинский и другие районы), граничащих с северо-западными районами Казахстана, заболеваемость низкая.

Отмечено, что заболеваемость КР распределяется неравномерно по районам внутри одной ландшафтно-географической подзоны [1]. Так, в Крутихинском и Топчихинском районах, расположенных в южной лесостепи, отмечается низкая заболеваемость КР (среднеголетний показатель на 100 тыс. населения — 14,9 и 11,8 соответственно) в то время как в других районах данной подзоны — Усть-Пристанском (99,8) и Калманском (98,6) заболеваемость выше.

При серологическом исследовании крови больных КР за период 1991–2004 гг. положительные результаты отмечены в 47,7% случаев (от 28,3% до 65,5% в различные годы). При этом количество обследованных составляло 54,9 % от общего количества заболевших.

анплазм). Так, в 8 из исследованных клещей *I. persulcatus* были идентифицированы *R. raoultii*, *R. tarasevichiae*, риккетсия близкая *Rickettsia* sp. AT-1, *A. phagocytophila*, *Ehrlichia muris* и *Bacterium* «Montezuma» (табл. 1).

При этом наблюдалась микст-инфицированность членистоногих. Так 2 клеща содержали по три вида α -протеобактерий: *Ehrlichia muris*, *Rickettsia tarasevichiae*, *Rickettsia* sp. AT-1; *Ehrlichia muris*, *R. tarasevichiae* и *R. raoultii*; и 1 экземпляр — 2 вида *R. tarasevichiae*, *Bacterium* «Montezuma». Следует отметить, что примененная стратегия амплификации двух генов-мишеней риккетсий: *gltA* и *ompA* позволила установить наличие ДНК 2 видов риккетсий в каждом из двух клещей. Праймеры CSf, CSFin, CS409d и CS535r, позволили амплифицировать ген *gltA* *R. tarasevichiae*. Пара праймеров Rr190.70p и Rr190.70n амплифицирующие ген *ompA* большинства известных риккетсий не позволяют амплифицировать этот ген у *R. tarasevichiae*. В результате чего ими была амплифицирована ДНК 2 других видов риккетсий.

При исследовании 20 экземпляров *H. concinna* у 7 была выявлена ДНК *R. raoultii* и у 4 «*Rickettsia heilongjiangensis*», при этом одна особь была микст-инфицирована.

Молекулярно-биологическая верификация штаммов группы КПЛ выделенных в очагах клещевого риккетсиоза в Алтайском крае

№	Название штамма	Источник	Год	Автор	Результат молекулярно-биологической верификации
1	42/65	<i>D. silvarum</i>	1965	М.С. Шайман	<i>R. sibirica</i>
2	55/65	<i>I. persulcatus</i>	1965	М.С. Шайман	<i>R. sibirica</i>
3	44/65	<i>D. reticulatus</i>	1965	М.С. Шайман	<i>R. sibirica</i>
4	130/66	<i>H. concinna</i>	1966	М.С. Шайман	<i>R. heilongjiangensis</i>
5	84/Kazantcheva	Human	1965	В.К. Ястребов	<i>R. sibirica</i>
6	87/Portunova	Human	1966	В.К. Ястребов	<i>R. sibirica</i>
7	148/66	<i>D. reticulatus</i>	1966	В.К. Ястребов	<i>R. sibirica</i>
8	Altay 24/86	<i>H. concinna</i>	1986	Н.В. Рудаков	<i>R. sibirica</i>
9	Baevo 105/87	<i>D. marginatus</i>	1987	Н.В. Рудаков	<i>R. sibirica</i>
10	Baevo 107/87	<i>D. marginatus</i>	1987	Н.В. Рудаков	<i>R. sibirica</i>
11	Gornyi 54/88	<i>D. nuttallii</i>	1988	Н.В. Рудаков, С.Н. Шпынов	<i>R. sibirica</i>
12	Altay 81/88	<i>D. silvarum</i>	1988	Н.В. Рудаков, И.Е. Самойленко	<i>R. sibirica</i>
13	Gornyi 37/89	<i>D. nuttallii</i>	1989	С.Н. Шпынов, Н.В. Рудаков	<i>R. sibirica</i>
14	Zavialovo 43/89	<i>D. marginatus</i>	1989	Н.В. Рудаков, И.Е. Самойленко	<i>R. sibirica</i>
15	Glubokoe 45/89	<i>D. marginatus</i>	1989	Н.В. Рудаков, И.Е. Самойленко	<i>R. sibirica</i>

ДНК *R. raoultii* была выявлена в клещах *Dermacentor reticulatus* собранных в Бийском районе, и клещах *Dermacentor marginatus* из Шипуновского района.

В период с 1965 по 1989 гг., Омский НИИ природно-очаговых инфекций осуществил сбор полевого материала и материала от больных в различных ландшафтно-географических зонах Алтайского края в очагах КР и клещевого энцефалита. В результате проведенной работы были выделены штаммы риккетсий группы КПЛ, в дальнейшем 15 штаммов были изучены с применением комплекса молекулярно-биологических методов (ПЦР-секвенирование) [6]. 14 из 15 выделенных на территориях Алтайского края штаммов, были генотипированы как *R. sibirica* (табл.2). Эти штаммы были изолированы от человека (2), из клещей *D. nuttalli* (2), *D. silvarum* (2), *D. marginatus* (4), *D. reticulatus* (2), *H. concinna* (1) и *I. persulcatus* (1). Один штамм изолированный из клещей *H. concinna* был идентифицирован как *R. heilongjiangensis*.

В результате исследований впервые осуществлена молекулярно-биологическая верификация заболеваний у 10 пациентов с КР в Алтайском крае и доказана этиологическая роль *R. sibirica* в возникновении случаев этой инфекции.

Молекулярно-биологическое типирование штаммов позволило установить, что доминирующим видом патогенных риккетсий была *R. sibirica*. Впервые на территории края был идентифицирован «новый» патоген «*R. heilongjiangensis*» (не идентифицированный штамм, которого был выделен д.м.н. М.С.Шайманом в Алтайском крае в 1966 г.).

Таким образом, при молекулярно-биологическом скрининге α-протеобактерий из порядка *Rickettsiales*

наибольшее разнообразие α-протеобактерий было выявлено в клещах *I. persulcatus*, в том числе возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) — патоген *A. phagocytophila*. Часть случаев так называемого «серонегативного» клещевого риккетсиоза в Алтайском крае может быть вызвано другими α-протеобактериями из порядка *Rickettsiales*, выявленными в данной работе, прежде всего «*R. heilongjiangensis*», изолированной из клещей *H. concinna*. Однако наиболее распространенным видом α-протеобактерий из порядка *Rickettsiales* в иксодовых клещах в Алтайском крае является *R. raoultii*, которая была недавно описана, как «новый» патоген, что должно учитываться при дифференциальной диагностике случаев клещевых инфекций.

Таким образом, по заболеваемости населения КР Алтайский край и республика Алтай характеризуются наиболее высокими показателями в РФ, что является проявлением высокой эпидемической активности природных очагов. Заболеваемость КР зарегистрирована во всех ландшафтно-географических зонах Алтайского края. Отмечены существенные различия в основных эпидемиологических показателях КР в очагах различного ландшафтного типа, наибольшая эпидемическая активность очагов характерна для подзоны разнотравно-типчачково-ковыльных степей, в меньшей степени — лесостепной зоны (северная и южная лесостепи) и подзоны Северного Алтая. В очагах КР в Алтайском крае, кроме *Rickettsia sibirica*, выявлены другие патогенные α1-протеобактерии порядка *Rickettsiales* — *Anaplasma phagocytophilum*, *R. heilongjiangensis* и *R. raoultii*, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике клещевых инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов Ю.В., Гранитов В.М., Горбунов Н.С. Материалы к географии клещевого сыпного тифа в Алтайском крае // Актуальные проблемы современной медицины. — Барнаул, 1970. — Вып. 2 — С. 93-94.
2. Кулагин С.М. Клещевой риккетсиоз Северной Азии // География природноочаговых болезней человека в связи с задачами их профилактики. — М., 1969. — С. 120-136.
3. Рудаков Н.В., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз. — Омск: ОмГМА, 2001. — 120 с.
4. Ястребов В.К. Эпидемиологическое значение очагов клеще-

- вого риккетсиоза Северной Азии различного ландшафтного типа в Алтайском крае // Журн. микробиол. — 1971. — № 4. — С. 22-26.
5. Ястребов В.К. Современные нозоареалы клещевого энцефалита и клещевого риккетсиоза в Сибири // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — С. 131-136.
6. Shpynov S.N., Fournier P.-E., Rudakov N.V. et al. Short report: Molecular identification of a collection of spotted fever group rickettsiae obtained from patients and ticks from Russia // Am J. Trop. Med. Hyg. — 2006. — 74 (3). — P. 440-443.

Адрес для переписки: Арсеньева Ирина Владимировна. Заочный аспирант кафедры инфекционных болезней АГМУ, врач 1-го инфекционного отделения МУЗ «Городская больница №5» г. Барнаула. Тел.: раб. 68-84-09, 68-44-96; моб. 89609429025. E-mail: ariv26@mail.ru.

© КАЛЯГИН А.Н. — 2008

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЗА СЧЁТ ПРИМЕНЕНИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

А.Н. Калягин
(Иркутский государственный медицинский университет,
Иркутский городской ревматологический центр,
МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска»)

Резюме. С целью оценки возможности применения вакцинации от инфекций респираторного тракта для предупреждения декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) исследованы две группы больных: 1 группа — больные с ХСН на фоне ревматического порока сердца привитые от гриппа (n=35) и 2 группа — аналогичные непривитые больные (n=45). Больные наблюдались в течение одного года. Установлено, что вакцинация способствует уменьшению вероятности госпитализации, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, респираторных инфекций и, возможно, снижению риска смертности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ревматические пороки сердца, факторы риска, воздействие на факторы риска, вакцинация, респираторные инфекции.

OPPORTUNITIES OF PREVENTION OF DECOMPENSATION OF CHRONIC INTIMATE INSUFFICIENCY DUE TO APPLICATION OF VACCINES AGAINST ACTIVATORS OF RESPIRATORY INFECTIONS

A.N. Kalyagin
(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Munitipal Clinical Hospital №1, Russia)

Summary. With the purpose of an estimation of an opportunity of application of vaccination against infections of a respiratory tract for the prevention of decompensation of chronic heart failure (CHF) two groups of patients are investigated:

1 patients with CHF on a background of a rheumatic heart disease (vaccinated against) a flu (n=35) and 2 group: the similar not vaccinated patients (n=45). Patients were observed within one year. It is established, that vaccination promotes reduction of probability of hospitalization, hospitalization in occasion of decompensation CHF, respiratory infections, probably, to decrease in risk of death rate.

Key words: chronic heart failure, rheumatic heart diseases, risk factors, influence on risk factors, vaccination, respiratory infections.

Проблемы изучения причин прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и поиска путей их преодоления являются одними из центральных в современной кардиологии. Ответы на них станут важнейшим этапом изменения мировоззрения врачей в отношении патогенетических механизмов развития болезней и заложат основу действенной профилактики.

Факторы риска (ФР) или факторы внешней и внутренней среды организма, поведенческие факторы, способствующие увеличению вероятности развития заболевания, его прогрессированию и неблагоприятному исходу. ФР традиционно разделяют на модифицируемые и немодифицируемые (возраст, пол, генетическая предрасположенность). Для нужд профилактики наибольший интерес представляют модифицируемые ФР.

Чрезвычайно велика опасность интеркуррентных респираторных инфекций для больных с ХСН, это показано и в наших исследованиях на модели больных с ревматическими пороками сердца (РПС), относительный риск декомпенсации ХСН на этом фоне составил 1,6 [4, 5]. В связи с этим Американская ассоциация сердца и Американская коллегия кардиологов выпустили объединенные рекомендации, посвященные роли вакцинации от гриппа во вторичной профилактике кардиологических заболеваний. Эти рекомендации основывались на результатах крупных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований. Установлено, что ежегодная вакцинация от гриппа позволяет снизить риск осложнений и смертности среди этих больных. Рекомендуется включить проведение вакцинации от вируса гриппа при помощи внутримышечного введения инактивированной вакциной в комплекс мероприятий по вторичной профилактике у больных ХСН, ИБС и атеросклерозом мозговых, сонных и периферических артерий. Иммунизация с использованием вакцин, содержащих живые ослабленные штаммы вируса, назначаемых интраназально, у кардиологических больных — противопоказана. В рекомендациях отмечается, что уровень охвата населения при проведении ежегодной вакцинации на сегодняшний день оставляет желать лучшего. Одна из причин этого связана с тем, что врачи-кардиологи недостаточно активно рекомендуют своим больным проведение ежегодных прививок от гриппа. В связи с этим, врачи-кардиологи с приближением очередной сезонной вспышки гриппа должны настоятельно рекомендовать своим больным проведение очередной вакцинации [2, 3, 6, 7, 10].

С учётом этого целью нашего исследования стала оценка возможности применения вакцинации от гриппа для предупреждения декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ревматических пороков сердца (РПС).

Материалы и методы

Обследовано 80 случаев отобранных больных с РПС верифицированным по данным анамнеза, клиническим признакам и эхокардиографии их общей выборки в 578 человек. Больные были в возрасте 32-64 лет. Критериями включения больных в исследование были: наличие ХСН по Фремингемским критериям и/или критериям Общества специалистов по сердечной недостаточности (2003), отсутствие активности ревматического процесса. В исследуемой выборке были выделены 2 группы: 1 — больные с

ХСН на фоне ревматического порока сердца привитые от респираторных инфекций (n=35) и 2 группа — аналогичные непривитые больные (n=45). Все наблюдались в течение одного года.

Оценка выраженности ХСН проводилась по стадиям, функциональным классам (классификация ОССН, 2003), шкале В.Ю. Мареева (2000). Больные в группах исходно сопоставимы по возрасту, полу, виду порока, выраженности курения и индексу курильщика и т.д. (табл. 1). Всем пациентам проводилась стандартная терапия ХСН, соответствующая Российским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН 2 пересмотра (2007), включавшая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокатор, диуретик, значительная часть больных в обеих группах получала спиронолактон и дигоксин.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Все больные получали полную информацию о содержании работы. Вакцинация больным осуществлялась в амбулаторно-поликлиническом учреждении по месту жительства в период относительной компенсации клиники ХСН и при отсутствии каких-либо респираторных инфекций. Использовались вакцины «Ваксигрипп», «Гриппол» в соответствии с инструкцией по применению. Побочных реакций зарегистрировано не было.

Данные о результатах исследований представляли в виде средних (М) и стандартных ошибок (SD), а также в виде медианы (Me) и минимума и максимума. Вычислялось снижение относительного риска (COR) и атрибутивного риска (CAR). Статистическая обработка выполнялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа, критерия Пирсона χ^2 в программном пакете Statistica for Windows v.6.0 (StatSoft, USA). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принимался равным 0,05 [1, 8, 9].

Результаты и обсуждение

Частота респираторных инфекций у больных основной группы уменьшилась по сравнению с контрольной в 2,6 раза ($\chi^2=5,350$, $df=1$, $p=0,021$). Хотя, у 11 (31,4%) наблюдаемых они были зарегистрированы (3 случая ОРВИ, 6 — пневмонии и 2 — обострения хронического бронхита). Респираторные инфекции были зарегистрированы у 4 курильщиков из 5 входящих в данную груп-

Таблица 1

Исходные параметры больных в группах

Параметр	1 группа (n=35)	2 группа (n=45)	Критерий	p
Возраст, лет**	49 (33; 64)	49 (32; 64)	F=0,996	0,323
Пол, чел.:				
— мужской	3	6	$\chi^2=0,097$	0,755
— женский	32	39		
ХСН**:				
— стадия*	2 (1; 3)	2 (1; 3)	F=0,110	0,740
— функциональный класс	2 (2; 3)	2 (1; 3)	F=0,420	0,519
Вид порока, чел.:				
— митральный стеноз	22	28	$\chi^2=0,078$	0,962
— митрально-аортальный	7	10		
— митрально-аортально-трикуспидальный	6	7		
Курильщики, чел.	5	7	$\chi^2=0,025$	0,875
Индекс курения среди курильщиков, пачко x лет**	25 (12; 34)	23 (9; 35)	F=0,312	0,589

Примечание: * — для упрощения расчётов 1 стадия=1, 2а=2,2б=3, 3=4; ** — данные представлены в виде Me (min; max).

Данные наблюдений в группах

Параметр	Группа 1, случаи (n=35)	Группа 2, случаи (n=45)	Хи-квадрат (p)	SOP	SAP, %
Летальность	3	10	1,786 (p=0,181)	2,6	13,6
Случаи респираторных инфекций	11	27	5,350 (p=0,021)	1,9	28,6
Госпитализации:					
— общее число	18	50	13,153 (p<0,001)	2,2	29,8
— по поводу ХСН	8	29	12,175 (p<0,001)	2,8	41,5
— по поводу респираторной патологии	10	23	3,250 (p=0,071)	1,8	22,5

пу. В контрольной группе было выявлено 27 (60,0%) случаев респираторных инфекций (18 случаев ОРВИ, 7 — пневмонии и 2 — обострения хронического бронхита). Респираторные инфекции выявлялись у 5 курьезчиков из 7.

Характеристика выраженности ХСН в группах, Ме (min; max)

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	В начале наблюдения (n=35)	Через 1 год (n=32)	В начале наблюдения (n=45)	Через 1 год (n=35)
Стадия ХСН	2 (1; 3)	2 (2; 3)*	2(1; 3)	2 (2; 4)*#
Функциональный класс ХСН	2(2; 3)	2 (2; 4)	2(1; 3)	2 (2; 4)*#

Примечание: * — различия значимы между исходными значениями и значениями через 1 год после начала наблюдения у больных одной группы, # — различия значимы между наблюдениями через 1 год после начала наблюдения у больных разных групп.

Существенно уменьшилась общая частота госпитализаций больных с ХСН из 1 группы по сравнению со второй (SOP=2,2, X²=13,153, df=1, p<0,001). Причём этот показатель в большей степени касался частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Возможно, это

Таблица 2

было связано с тем, что больные в ОРВИ, которых было достаточно много во 2 группе, обычно не госпитализируются в связи с рисками распространения инфекции или неохотно госпитализируются в инфекционные больницы (табл. 2).

В целом необходимо отметить, что в ходе наблюдения не было зарегистрировано существенной разницы в частоте летальных исходов в обеих группах, хотя имелась тенденция к уменьшению смертности в 1 группе. Вероятно, более обоснованные выводы можно было бы сделать при большем количестве включенных в исследование больных и более длительном периоде наблюдения.

При сопоставлении показателей ХСН было установлено, что в 1 группе у некоторой части больных увеличилась стадия болезни (парный критерий Стьюдента=2,4, p=0,023), но практически не изменился функциональный класс (парный критерий Стьюдента=1,0, p=0,324),

Во 2 группе значимо увеличились стадия (парный критерий Стьюдента=4,5, p<0,001), функциональный класс (парный критерий Стьюдента=5,0, p<0,001).

Таблица 3

Значимыми оказались различия изменений параметров ХСН у больных в 1 и 2 группе. Установлено, что во 2 группе к концу года наблюдения выше стали стадия (F=6,2, p=0,015) и функциональный класс ХСН (F=6,3, p=0,014) (табл.3).

Таким образом, в нашей работе продемонстрировано, что вакцинопрофилактика гриппа позволяет эффективно воздействовать на такой ФР прогрессирования ХСН у больных с ревматическими пороками сердца, как интеркуррентные инфекции респираторного тракта и добиваться существенного уменьшения частоты госпитализаций и, возможно, летальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровиков В. STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере. — СПб.: Питер, 2001. — 656 с.
2. Брико Н.И. Критерии доказательной медицины в оценке эффективности иммунопрофилактики. // *Cathedra medicinae*. — 2003. — №4. — С. 46-49.
3. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции: Методические рекомендации. / А.Г. Чучалин, Т.Н. Беличенко, В.В. Зверев и др. — М.: ФГУЗ «Государственный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2008. — 19 с.
4. Калягин А.Н. Клинико-эпидемиологический анализ факторов риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных ревматическими пороками сердца. // *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). — 2006. — Т. 67. №9. — С. 94-95.
5. Калягин А.Н. Оценка риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных ревматическими пороками сердца. // *Российский национальный конгресс кардиологов «Повышение качества и доступности кардиологической помощи»*, 7-9 октября 2008 года: Материалы конгресса. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2008. — Т. 7. №6 (прил. 1). — С. 163.
6. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Факторы риска декомпенсации (сообщение 6). // *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). — 2006. — Т.66. №8. — С. 84-88.
7. Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Грипп: пособие для врачей. — СПб. — Харьков, 2007. — 108 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
9. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины. — М.: Медиа-Сфера, 1998. — 352 с.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). // *MMWR*. — 1997. — Vol. 46. (N RR-8). — P. 1-25.

Адрес для переписки: 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail; akalagin@mail.ru

Калягин Алексей Николаевич — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, заместитель главного врача по терапии.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ И НЕРВНОЙ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

И.В. Меледина, В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова, И.Г. Соловьева, Н.М. Старостина
(ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск)

Резюме. Проведено изучение нейроиммунного статуса пациентов с инфекцией ВПГ различной степени тяжести. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о тесном взаимодействии нервной и иммунной систем в процессе контроля над репликацией ВПГ, а также о наличии гендерных особенностей нейроиммунного ответа. Полученные данные создают предпосылки к использованию комплексно-психонейроиммунологического обследования пациентов с последующей разработкой лечебных мероприятий, сочетающих противовирусную, нейротропную и иммуномодулирующую терапию.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, иммунная система, нервная система, функциональное состояние.

FUNCTIONAL STATE OF IMMUNE AND NERVOUS SYSTEMS IN PATIENTS WITH INFECTION OF VIRUS OF HERPES SIMPLEX OF VARIOUS DEGREE OF SEVERITY

I.V. Meledina, V.V. Abramov, T.Ja. Abramova, I.G. Solovjova, N.M. Starostina
(Scientific Research Institute of Clinical Immunology SD RAMS, Novosibirsk, Russia)

Summary. We investigated the neuroimmune status of patients with HSV infection. The results of our research bear evidence about tight interaction of nervous and immune systems in the control process over HSV replication, as well as about the presence of gender differences of neuroimmune response. Data obtained create prerequisites to using complex psychoneuroimmunology examination of patients with following development of combined antiviral, neurotropic and immunotropic therapy.

Key words: virus of herpes simplex, nervous system, immune system, functional state.

Широкая распространенность инфекции вирусом простого герпеса с поражением людей трудоспособного возраста и недостаточная, несмотря на применение противовирусных препаратов, эффективность терапии, заставляют искать новые подходы к лечению этого заболевания. Во многих клиниках, дополнительно к противовирусным, применяются иммуностимулирующие препараты, но и такая комбинированная терапия не у всех пациентов обеспечивает достаточный контроль над репликацией вируса. В настоящее время инфекция вирусом простого герпеса (ИВПГ) рассматривается как психосоматическое заболевание. Вирус простого герпеса (ВПГ) пожизненно персистирует в сенсорных ганглиях вегетативной нервной системы и может в течение длительного времени находиться в латентном состоянии под контролем иммунной системы [4]. Срыв специфического иммунного ответа, в котором участвуют практически все звенья иммунной системы, приводящий к возникновению рецидива, обычно индуцируется физическим (механическая травма, термические воздействия, присоединение сопутствующих заболеваний и т.д.) или эмоциональным стрессом [9]. В свою очередь, частые рецидивы ИВПГ и недостаточная эффективность терапии, приводят к психологическому и физическому дистрессу, формируя порочный круг [1]. В этих условиях происходит изменение активности центральной и вегетативной нервной системы (ВНС), гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, уровня цитокинов.

В процессе развития иммунного ответа осуществляется тесное взаимодействие иммунной, нервной и эндокринной систем [1, 4], имеются половые особенности состояния и функционирования этих систем [10]. Посредниками межсистемного взаимодействия являются цитокины, нейротрансмиттеры и гормоны. Предполагается, что у

больных с разными типологическими свойствами центральной и вегетативной нервной систем имеются клиничко-иммунологические особенности течения ИВПГ, с учетом которых пациентам требуются дифференцированные терапевтические подходы. В связи с этим, представляется актуальным выявление отличий в состоянии иммунной системы, центральной и вегетативной нервной систем у мужчин и женщин с различным клиническим течением инфекции ВПГ, что позволит уточнить патогенетические механизмы срыва контроля иммунной системы над ВПГ, формирования различий клинического течения заболевания и разработать комплекс профилактических и лечебных мероприятий с учетом выявленных особенностей.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей функционирования иммунной и нервной систем у мужчин и женщин с различным клиническим течением ИВПГ.

Материалы и методы

Нейрофизиологическими, психологическими и иммунологическими методами было обследовано 50 мужчин, больных ИВПГ в возрасте от 18 до 62 лет (средний возраст $36,5 \pm 1,5$ лет) и 68 женщин в возрасте от 19 до 63 лет (средний возраст $34,3 \pm 1,3$ года), контрольную группу составили 24 мужчины в возрасте от 23 до 52 лет (средний возраст $40,8 \pm 1,8$ лет) и 28 женщин в возрасте от 19 до 46 лет (средний возраст $37,4 \pm 1,4$ года), не имеющих острых и хронических воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваний. Основная группа пациентов была обследована в межрецидивный период, характеризовалась орло-фациальной локализацией герпетических высыпаний. Диагноз инфекции вирусом простого герпеса у пациентов был подтвержден наличием ДНК ВПГ

1 и 2 в участках локализации герпетических высыпаний в предшествующий рецидив инфекции методом ПЦР.

Клиническое течение и степень тяжести ИВПГ оценивалось по частоте и продолжительности рецидивов, площади поражения, реакции регионарных лимфатических узлов, присоединению вторичной инфекции, учитывалась также частота ОРВИ у пациентов.

Для тестирования показателей типа высшей нервной деятельности (ВНД) использовалась экспертная психологическая программа группы авторов под руководством Б.Я. Первомайского (программное обеспечение Т.И. Клейн) (МСП "Катарсис. Психологический центр", Луганск, 1992). Для определения "общих способностей" использовался краткий ориентировочный тест (КОТ) — адаптированный тест Вандерлика, позволяющий в баллах определить "общие умственные способности" или «способности к обучению». Для определения параметров кратковременной памяти и реминисценции памяти (%) использовался метод 10 слов.

Определение активности отделов вегетативной нервной системы (ВНС) проводилось по кардиоритмограмме с использованием вариационной пульсометрии, автокорреляционного и спектрального анализов сердечного ритма. При этом определяли следующие показатели вариационной пульсометрии: мода (M_o) — диапазон значений наиболее часто встречающихся R-R интервалов (сек.); амплитуда моды (A_{Mo}) — число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды (%); вариационный размах (ВР) — степень изменчивости кардиоинтервалов — при строго стационарных процессах по своей физиологической значимости не отличается от среднеквадратического отклонения. На основании описанных параметров вариационной пульсометрии вычисляли интегративные показатели — индексы Р.М. Баевского: индекс напряжения (ИН) по формуле $ИН = A_{Mo} / 2BP \cdot Mo$; индекс вегетативного равновесия (ИВР) по формуле $ИВР = A_{Mo} / BP$; вегетативный показатель ритма (ВПР) по формуле $1 / Mo \cdot BP$; показатель активности процессов регуляции (ПАПР) по формуле A_{Mo} / Mo . Спектрально-частотный анализ кардиоинтервалов проводили в диапазоне VLF (0,0033-0,04 Гц), характеризующем уровень основного обмена, терморегуляции, эрготропных функций, активность гуморально-метаболических влияний на ритм; LF (0,04-0,15 Гц), отражающем симпатическую активность, состояние ренин-ангиотензиновой системы и барорегуляторных сдвигов и HF (0,15-0,4 Гц), отражающем ваго-инсулярное влияние на сердечный ритм. Методика анализа полученных данных и их физиологическая интерпретация были приведены в соответствии с соглашением, достигнутым Европейским обществом кардиологов и Северо-Американским обществом по электростимуляции и электрофизиологии (1996 г.)

Определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови проводилось методом проточной цитофлуориметрии (FACS Calibur, фирма Becton Dickinson, США) с моноклональными антителами против CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺; CD16⁺; CD20⁺; HLA-DR⁺ фирм «МедБиоСпектр» и «Сорбент» (Москва). Выраженность эффекторных функций клеток определяли в тесте гиперчувстви-

тельности замедленного типа (ГЗТ) по интенсивности продукции фактора торможения миграции и фактора торможения распластывания в ответ на митогенную стимуляцию фитогемагглютинином (ФГА) *in vitro*. Оценку ГЗТ *in vitro* у пациентов проводили по трем параметрам: 1) индексу миграции (ИМфга), характеризующему миграционную активность преимущественно нейтрофилов; 2) индексу ингибиции миграции (ИИМфга), характеризующему интенсивность продукции лимфокинов; 3) интегральному показателю эффекторных функций (ПЭФфга). Выработка активных форм кислорода оценивалась по показателям активации моноцитов (ПАМ) и нейтрофилов (ПАН) [2].

Содержание в супернатантах цельной крови цитокинов IL-1 β , IFN γ , IL-5 оценивали методом проточной флуориметрии на двулучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем (определяемый динамический диапазон 2-32000 пкг/мл) [13].

Для математической обработки полученных данных использовалась статистическая компьютерная программа STATISTICA 6.0 for Windows (StatSoft, USA): непараметрические методы Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводилась с помощью метода χ^2 с использованием точного критерия Фишера. При оценке ранговой корреляции применялся непараметрический метод Спирмена. Различия между группами считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Особенности иммунного статуса, показателей ВНД и тонуса ВНС у пациентов с различной частотой рецидивов. По частоте рецидивов пациенты, страдающие ИВПГ, были разделены на 3 группы без статистически значимых различий по возрасту: с редкими рецидивами — 1-2 раза в год; со средней частотой рецидивов — 4-6 раз в год и с частыми рецидивами — более 6 раз в год.

Мужчины с редкими рецидивами характеризуются более высоким уровнем общих способностей в сравнении с больными со средней и высокой частотой рецидивов, в иммунном статусе отсутствуют статистически значимые различия со здоровыми мужчинами.

У пациентов со средней частотой рецидивов имеются признаки активации гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, в вегетативном статусе отмечается увеличение тотальной мощности спектра при фоновой записи кардиоритмограммы и более высокая вариабельность ритма сердца в сравнении с пациентами с редкими и частыми обострениями заболевания, а также со здоровыми мужчинами. Вероятно, активация клеточного, гуморального звеньев иммунной системы и возрастание вариабельности ритма сердца у этой группы пациентов представляет собой компенсаторный механизм, позволяющий сохранить гомеостаз и относительный контроль над репликацией ВПГ.

У пациентов с высокой частотой рецидивов отмечено снижение количества лимфоцитов венозной крови с изменением баланса CD4⁺/CD8⁺ T-лимфоцитов, недостаточной выраженностью

Показатели высшей нервной деятельности, иммунного статуса и тонуса ВНС у мужчин, больных РГИ с различной частотой рецидивов

Показатель	1-2 раза в год	4-6 раз в год	Более 6 раз в год
n	10	16	24
Возраст (лет)	36,2±3,2	37,8±2,9	35,7±1,9
Общие способности(баллы)	23,4±1,7*	19,3±0,9	18,5±1,1
Лимфоцитоз (/мм ³)	2117,2±256,4	2175,6±173,03*	1704,9±143,1*
ИРИ	1,16±0,1*	1,53±0,1	1,55±0,1*
CD19+лимфоциты(%)	8,8±1,6*	13,4±1,4	13,5±1,3
ПЭФга (усл.ед.)	2,9±0,6*	4,6±0,6*	4,12±0,5
SDNN при ментальной пробе (мс)	38,3±3,2	84,9±49*	52,6±4,5*
TP при фоновой записи (мс ²)	2211,9±329,9	3671,9±1133,1*	2578,7±348,3*
VLF при ментальной пробе (мс ²)	860,8±241,2	1015,2±301,2	2467,6±426,4*
АМо при ментальной пробе (%)	45,97±5,7	47,7±5,8	32,1±3,02*
ПАПР при ментальной пробе (усл.ед.)	62,5±10,1	60,9±8,1*	40,3±4,2*

* p≤0,05.

цитотоксических реакций и сохраняющейся активацией гуморального звена иммунной системы. В вегетативном статусе пациентов этой группы в отсутствие адекватного повышения тонуса симпатического отдела ВНС на умственную нагрузку, происходит усиление интенсивности гуморально-метаболических процессов.

Таким образом, у мужчин с частыми рецидивами ИВПГ отмечаются признаки декомпенсации, нарушения регуляции состояния иммунной и вегетативной нервной систем с преимущественным снижением количества цитотоксических лимфоцитов на фоне недостаточной активации симпатического отдела ВНС.

При оценке показателей иммунного статуса у женщин, страдающих ИВПГ с редкими рецидивами отмечено достоверное в сравнении с пациентками с частыми рецидивами повышение количества CD19⁺ и CD20⁺ лимфоцитов, отражающее активацию гуморального звена, что, вероятно, позволяет за счет выработки блокирующих антител ограничить репликацию вируса.

У пациенток со средней частотой рецидивирования ИВПГ регистрируется высокая вариабельность ритма сердца, а также достоверно более высокие цифры totalной мощности спектра кардиоритмограммы, что, вероятно, отражает сохраненный адаптационный потенциал ВНС,

но у этой же группы пациенток наблюдается менее высокий тонус симпатического отдела ВНС в покое и недостаточно выраженная его активация в ответ на ментальную пробу, что ассоциировано с сохранением функциональной активности Т-звена иммунной системы, но может являться возможным предиктором нарушения адаптационного потенциала.

У пациенток с частыми рецидивами нарушена выработка активных форм кислорода нейтрофилами и моноцитами в сравнении с больными с малой частотой рецидивов и здоровыми, что может быть связано со снижением спонтанной секреции IL-1β. При оценке ВВД у пациенток с высокой частотой рецидивов отмечена выраженная инертность торможения. В сравнении со здоровыми отмечается также статистически значимое снижение подвижности и возрастание инертности

Таблица 2

Показатели высшей нервной деятельности, тонуса ВНС и иммунного статуса у женщин, больных РГИ с различной частотой обострений в период ремиссии

Показатель	1-3 раза в год (n=11)	4-6 раз в год (n=15)	Более 6 раз в год (n=41)
Память кратковременная	86,4±3,4	86,3±3,3	80,2±1,9*
Реминисценция памяти	69,1±7,1	76,9±4,9	70,7±2,8*
Подвижность возбуждения	64,5±4,9	66,8±4,2	61,4±2,1*
Инертность возбуждения	74,3±3,2	71,2±3,7	78,05±1,6*
Инертность торможения	50±4,1*	59,33±3,5*	59,29±1,5*
SDNN при фоновой записи (мс)	47,8±10,5	59,5±7,1*	38,2±2,5*
SDNN при ментальной пробе (мс)	49±6,7	59,7±7,5*	39,9±2,5*
SDNN при дыхательной пробе (мс)	101,7±17*	104,7±10,2*	72,8±5,7*
RMSSD при фоновой записи (мс)	35,3±7,4*	60,4±10,4*	29,2±3,03*
RMSSD при ментальной пробе (мс)	28,7±6,5*	49,3±10,8*	22,6±2,4*
RMSSD при дыхательной пробе (мс)	76,9±19,5	82,5±11,7*	48,6±4,7*
TP при ментальной пробе (мс ²)	4377,3±1479	7062,6±1646*	3111,7±381,5*
TP при дыхательной пробе (мс ²)	14868±4282	18061,6±294,8*	9383,1±1184*
LF при фоновой записи (мс ²)	765±289,5	1215,7±274,4*	637±88,2*
LF при ментальной пробе (мс ²)	1369,3±477	2368,4±621*	979,4±169*
LF при дыхательной пробе (мс ²)	9054,8±3288	10473,9±2772*	4197,2±825*
HF при фоновой записи (мс ²)	1300±455	2763,7±779*	994,5±206,5*
HF при ментальной пробе (мс ²)	592,8±150*	2576,5±935*	578,4±117*
HF при дыхательной пробе (мс ²)	3843,3±1246	5800,3±1462*	3798,8±996
LF/HF при фоновой записи	1,13±0,4	0,8±0,1*	1,48±0,3
Мо при фоновой записи (с.)	882,4±65,4	945,6±46,8*	844,5±17,4*
АМо при фоновой записи (%)	27,2±5,7	24±4,6*	34,3±2,3*
BP при ментальной пробе (с)	0,26±0,03	0,4±0,09*	0,27±0,03*
ИН при ментальной пробе (усл.ед)	80,9±19,3	52,7±11,5*	117,1±16,5*
HLA-DR уровень экспрессии	0,46±0,01	0,44±0,02	0,44±0,01*
CD19+лимфоциты(%)	14,3±1,9*	10,9±0,9	10,5±0,7*
CD20+лимфоциты(%)	13,2±1,9*	10,9±2,6	8,4±0,6*
ПАМ (усл.ед.)	2,05±0,1	2,09±0,2	2,02±0,1*
ПАН (усл.ед.)	6,02±0,9*	4,75±0,5	3,83±0,4*
Спонтанная секреция IL-1 (пкг/мл/10 ⁶)	—	65,8±0 (n=1)	10,8±4,9*(n=4)

*p≤0,05.

возбуждения. При оценке активности ВНС у этой группы пациенток отмечается снижение вариабельности ритма сердца, что при других соматических заболеваниях является предиктором неблагоприятного прогноза.

Особенности иммунного статуса, показателей ВНД и тонуса ВНС у пациентов с различной продолжительностью обострений. Проведено сравнение показателей иммунного статуса, ВНД и активности ВНС у пациентов с продолжительностью рецидивов менее и более 1 недели.

При оценке иммунного статуса у мужчин с большой продолжительностью клинических проявлений рецидива отмечен более высокий абсолютный лимфоцитоз, но меньшее содержание CD16⁺ НК-клеток в венозной крови на фоне более высоких показателей реминисценции памяти и признаков более выраженного повышения тонуса симпатического отдела ВНС при проведении ментальной пробы в сравнении с пациентами с меньшей продолжительностью рецидива. Выявленные изменения могут быть связаны с тем, что продолжительная активация симпатического отдела ВНС приводит к снижению количества НК-клеток вследствие их форсированной миграции из депо под влиянием катехоламинов в начальный период симпатикотонии и последующим истощением депо [6].

Таблица 3

Показатели ВНД, иммунного статуса и тонуса ВНС у мужчин, больных РГИ с различной продолжительностью клинических проявлений

Показатель	Менее 1 недели	Более 1 недели	p
n	30	20	>0,05
Возраст (лет)	36,8±1,9	35,9±2,2	>0,05
Реминисценция памяти	70,7±2,7*	78,2±2,5*	0,04
CD 3+ лимфоциты (%)	58,9±1,3*	63,9±2,8*	0,019
CD 16+ лимфоциты (%)	21,5±1,6*	15,5±3,1*	0,012
LF/HF при ментальной пробе	1,83±0,3*	3,23±0,6*	0,036

У женщин с большой продолжительностью обострений не отмечено статистически значимых отличий показателей иммунного статуса в сравнении со здоровыми и пациентками с меньшей продолжительностью обострений, но при оценке ВНД отмечается снижение показателей кратковременной памяти, общих способностей, подвижности возбуждения, при оценке вегетативного статуса пациентки этой группы характеризуются признаками относительной парасимпатикотонии и высокой вариабельности ритма сердца.

Показатели высшей нервной деятельности, иммунного статуса и активности ВНС у женщин, больных РГИ с различной длительностью обострений

Показатель	До 7 дней (n=39)	Более 7 дней (n=24)	Здоровые (n=28)
Память кратковременная	82,7±1,9*	81,9±2,4*	89,6±3,2*
Общие способности	17,9±0,7*	17,0±0,7*	22,6±1,1*
Сила нервных процессов	71,9±1,8*	74,7±2,2	78,8±1,8*
Подвижность возбуждения	64,1±2,1*	61,8±3,3*	72,6±2,9*
Инертность торможения	59,8±1,9*	54,4±1,8	51,6±2,3*
1-я сигнальная система	71,5±1,8	76,7±2,0*	69,4±1,8*
RRсреднее при фоновой записи (мс)	836,4±18,5*	900,9±26,5*	865,9±21,3
RRсреднее при дыхательной пробе (мс)	820,4±19,1*	881,04±21*	846,8±20,7
SDNN при фоновой записи (мс)	40,1±2,8*	52,4±6,1*	37,3±7,3
RMSSD при фоновой записи (мс)	31,5±3,7*	47,5±7,1*	59,1±11,5
RMSSD при дыхательной пробе(мс)	51±4,6*	76,7±10,7*	76,1±18,8
Mo при фоновой записи (с)	845,6±19,1*	919±34,6*	-
AMo при фоновой записи (%)	35,1±2,8*	24,2±2,2*	-
ПАПР при фоновой записи (усл.ед.)	43,4±3,9*	27,8±2,8*	-
HLA-DR+CD4+ лимфоциты (%)	2,26±0,2*	2,34±0,4	3,17±0,3*
HLA-DR-уровень экспрессии (%)	0,43±0,01*	0,46±0,01	0,48±0,01*

*p≤0,05.

Таким образом, отмечены гендерные различия нейроиммунного статуса мужчин и женщин с большой продолжительностью рецидивов ИВПГ, выражающиеся в активации тонуса симпатического отдела ВНС у мужчин в сочетании со снижением количества НК-клеток и относительной ваготонии у женщин без развития статистически значимых отличий показателей иммунного статуса в сравнении с больными с меньшей продолжительностью рецидивов. Согласно литературным данным, для женщин в целом характерен меньший тонус симпатического отдела ВНС в сравнении с мужчинами, что связано с влиянием эстрогенов [10].

Особенности иммунного статуса, показателей ВНД и тонуса ВНС у пациентов с различной площадью поражения. В зависимости от площади поражения пациенты были разделены на 2 группы — с 1 очагом поражения и 2-мя и более очагами.

При оценке показателей иммунного статуса у пациентов с большой площадью поражения регистрируется относительно низкое количество CD 16⁺ НК-клеток и снижение выработки активных форм кислорода нейтрофилами; в вегетативном статусе — значимое снижение показателей вариабельности ритма сердца, что свидетельствует о снижении адаптационного потенциала организма в сравнении с пациентами с малой площадью поражения.

Пациентки с большей площадью поражения кожи и слизистых оболочек характеризуются сни-

Таблица 5

Показатели иммунного статуса и тонуса ВНС у мужчин, больных РГИ с различной площадью поражения в период ремиссии

Показатель	1 очаг	2 и более очага	p
n	33	17	>0,05
Возраст (лет)	34,7±1,8	39,8±2,4	>0,05
CD 16+ лимфоциты (%)	21,04±1,8*	13,25±2,1*	0,029
ПАН (усл.ед.)	4,89±0,4*	3,06±0,4*	0,003
RR min при дыхательной пробе (мс)	699,9±12,9*	764,9±21,8*	0,009
SDSD при ментальной пробе (мс)	29,5±4,1*	15,0±2,6*	0,028
SDSD при дыхательной пробе (мс)	58,5±10,7*	30,2±4,5*	0,036
NN50 при ментальной пробе (раз)	15,2±4,1*	3,0±2,0*	0,028
NN50 при дыхательной пробе (раз)	43,3±8,4*	14,4±5,2*	0,018

Показатели высшей нервной деятельности, иммунного статуса и активности ВНС у женщин, больных РГИ с различной площадью поражения

Показатель	1 очаг (n=35)	2 и более очага (n=32)	Здоровые (n=28)
Память кратковременная	83,1±1,9	82,2±2,4*	89,6±3,2*
Реминисценция памяти	74,2±2,8	69,4±3,9*	80,4±3,8*
Общие способности	18,1±0,7	16,9±0,8	22,6±1,1*
Сила нервных процессов	73,9±2,1	72,4±1,7*	78,8±1,8*
Подвижность возбуждения	63,5±2,6	62,7±2,3	72,6±2,9*
Инертность возбуждения	72,7±2,1	79,3±1,8*	71,9±2,5
Инертность торможения	58,3±1,9*	57,2±2,1	51,6±2,3*
HF при дыхательной пробе (мс ²)	3586,3±708	5136±1342*	1560±817*
CD4 ⁺ лимфоциты (%)	36,9±1,3*	41,7±1,6*	39,8±1,2
CD8 ⁺ лимфоциты (%)	28,6±1,1*	25,1±1,0*	26,6±0,9
ИРИ	1,38±0,08*	1,78±0,12*	1,6±0,1
HLA-DR ⁺ CD4 ⁺ T-лимфоциты(%)	2,07±0,2*	2,45±0,3	3,17±0,3*
ПЭФга	3,3±0,3	4,5±0,5	3,4±0,5
ПАМ (усл.ед.)	2,07±0,1	2,0±0,1*	2,56±0,3*

*p≤0,05.

жением показателей кратковременной памяти, реминисценции памяти, силы нервных процессов в сравнении со здоровыми. Инертность возбуждения у таких пациенток повышена в сравнении как со здоровыми, так и с больными с меньшей площадью поражения. При оценке показателей иммунного статуса: у пациенток с большей площадью поражения отмечается достоверно более высокое количество CD4⁺, низкое-CD8⁺ Т-лимфоцитов ве-

Показатели высшей нервной деятельности, иммунного статуса и тонуса ВНС у мужчин, больных РГИ с развитием регионарного лимфаденита

Показатель	Отсутствие лимфаденита	Наличие регионарного лимфаденита	p
n	42	8	>0,05
Возраст (лет)	36,4±1,6	37,0±3,2	>0,05
Память кратковременная	80,3±2,1*	92,9±2,9*	0,016
Реминисценция памяти	72,0±2,3*	81,4±1,4*	0,045
CD3 ⁺ лимфоциты (%)	59,5±1,3*	68,4±4,4*	0,012
CD8 ⁺ лимфоциты (%)	24,6±0,8*	35,5±2,9*	< 0,01
CD19 ⁺ лимфоциты (%)	13,1±0,9*	7,8±0,9*	0,015
HLA-DR ⁺ CD8 ⁺ лимфоциты (%)	2,3±0,2*	4,14±0,7*	0,012
RMSSD при фоновой записи (мс)	28,15±2,3*	40,63±6,3*	0,027
pNN50 при фоновой записи (%)	9,34±1,9*	21,5±5,6*	0,02

p≤0,05.

нозной крови и, соответственно, больший ИРИ. ПЭФга при большей площади поражения выше, чем у здоровых лиц и больных с 1 очагом поражения. Показатели вегетативного статуса у этих двух групп пациенток достоверно не отличаются, но в сравнении со здоровыми в ответ на дыхательную пробу отмечается более выраженное возрастание активности парасимпатического отдела ВНС.

Особенности иммунного статуса, показателей ВНД и тонуса ВНС у пациентов со вторичным инфицированием участков герпетических высыпаний и развитием регионарного лимфаденита. У пациентов с частым инфицированием герпетических эле-

ментов статистически значимых различий параметров ВНД и иммунного статуса по сравнению с пациентами без инфицирования не отмечено, но при оценке вегетативного статуса выявлено достоверно большее увеличение вариационного размаха при проведении дыхательной пробы у пациентов без инфицирования (0,48±0,32с. против 0,2±0,05с.), что соответствует более адекватной реакции ВНС. Нами отмечена тенденция к более частому присоединению вторичной гнойной инфекции у мужчин-симпатотоников.

У пациентов с развитием регионарного лимфаденита (8 человек) зарегистрированы более высокие показатели кратковременной памяти и реминисценции памяти на фоне относительно повышенного тонуса парасимпатического отдела ВНС, чем у пациентов с отсутствием реакции регионарных лимфатических узлов. При оценке показателей иммунного статуса у таких пациентов отмечено более высокое количество CD3⁺, CD8⁺ и, в частности, активированных HLA-DR⁺ CD8⁺ лимфоцитов в венозной крови и относительно низкое — CD19⁺ лимфоцитов в сравнении с таковыми у больных без развития регионарного лимфаденита, что отражает доминирование клеточных реакций.

Статистически значимо более частое присоединение ОРВИ отмечено у мужчин-симпатотоников: оно регистрируется у 100% обследованных симпатотоников против 14,3% ваготоников и 25% зйтоников (p=0,0025, r=0,34), нами выявлена умеренная корреляция между тонусом ВНС и частотой присоединения ОРВИ у мужчин, больных ИВПГ.

У женщин со вторичным инфицированием герпетических элементов отмечена более высокая инертность торможения, преобладание тормозных процессов и снижение количества лимфоцитов венозной крови.

Иммунный статус женщин с регионарным лимфаденитом при ИВПГ характеризуется снижением экспрессии DR на моноцитах, повышением ИМфга в сравнении с больными ИВПГ без регионарного лимфаденита. При оценке цитокинового профиля выявляется относительное повышение Кона-стимулированной секреции

Показатели высшей нервной деятельности и иммунного статуса у женщин, больных РГИ при вторичном инфицировании герпетических высыпаний

Показатель	Инфицирования нет (n=63)	Инфицирование есть (n=4)	Здоровые (n=28)
Инертность торможения	57±1,9*	70±9,1*	51,6±2,3
Лимфоцитоз (мм ³)	1692,2±74,1*	997,5±225,9*	1663,2±109

*p≤0,05.

Показатели иммунного статуса и активности ВНС у женщин, больных РГИ с развитием регионарного лимфаденита

Показатель	Нет (n=51)	Есть (n=14)	Здоровые (n=28)
HLA-DRэкспрессия (моноциты)(%)	90,1±0,4*	84,6±4,1*	89,6±0,8
ИМ фга	0,9±0,04*	1,1±0,1*	0,9±0,1
IL-5 Кон А (пкг/мл/10 ⁶)	1,2±0,2 *(n=8)	5,7±4,6*(n=2)	-
LF/HF при дыхательной пробе	4,4±0,7*	8,4±2,6*	14,8±2,6*

*p≤0,05.

IL-5. Вегетативный статус женщин с регионарным лимфаденитом характеризуется признаками относительной симпатикотонии при проведении пробы, нагрузочной для парасимпатического отдела. Выявленные изменения могут быть связаны со стимулирующим влиянием катехоламинов на миграцию моноцитов, но ингибирующим — на их провоспалительную активность [5], кроме того, катехоламины благодаря стимуляции β2-адренорецепторов приводят к активации В-лимфоцитов, посредником которой может являться IL-5.

Полученные нами данные свидетельствуют о тесном взаимодействии иммунной и нервной систем в процессе контроля над репликацией ВПГ. У пациентов с рецидивирующей ИВПГ отмечены комплексные патологические изменения иммунного статуса, высшей нервной деятельности и реактивности вегетативной нервной системы.

При оценке ВНД у мужчин и женщин, страдающих ИВПГ, выявляется преобладание инертных процессов, снижение «общих способностей», психологической продуктивности, более выраженное при утяжелении течения заболевания, что может быть связано с влиянием инфекционного агента и иммунного ответа при ИВПГ на ЦНС, диктует необходимость включения коррекции психологического статуса в комплекс терапевтических мероприятий и может использоваться в прогностических целях.

Для пациентов с ИВПГ в сравнении со здоровыми людьми характерна относительная ваготония, являющаяся, вероятно, компенсаторным

Таблица 9

механизмом, поскольку имеются данные об антигенных взаимоотношениях ВПГ-1 и холинергических рецепторов с существованием как минимум одного эпитопа, общего для герпесвирусов и рецепторов к ацетилхолину [5], с другой стороны, люди с исходным преобладанием тонуса парасимпатического отдела ВНС могут быть более предрасположены к инфицированию ВПГ, что требует дальнейшего изучения. Данные наших исследований свидетельствуют о том, что у женщин повышение активности парасимпатического отдела ВНС

при ИВПГ сопровождается увеличением площади поражения кожи и слизистых оболочек на фоне увеличения ИРИ, у мужчин — большей частотой рецидивов и развитием регионарного лимфаденита. В этой ситуации может быть целесообразно подавление повышенной активности парасимпатического отдела. Относительная симпатикотония у больных ИВПГ сопровождается снижением количества НК-клеток и ассоциируется с развитием осложнений — со вторичным гнойным инфицированием герпетических элементов и частым присоединением ОРВИ у мужчин, с развитием регионарного лимфаденита у женщин, а также с большой продолжительностью рецидивов у мужчин, что указывает на целесообразность регуляции тонуса ВНС у больных ИВПГ. Гендерные отличия функционирования иммунной и нервной систем свидетельствуют о необходимости разработки дифференцированных терапевтических подходов при лечении ИВПГ у мужчин и женщин.

Снижение показателей variability ритма сердца может использоваться как предиктор возможного утяжеления течения герпетической инфекции — увеличения частоты обострений и площади поражения.

Результаты наших исследований свидетельствуют о целесообразности применения комплексного психонейроиммунологического подхода к обследованию и лечению пациентов, страдающих ИВПГ, что позволит своевременно прогнозировать изменение характера течения заболевания, повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Кожевников В.С. и др. Взаимозависимость параметров иммунитета и высшей нервной деятельности у человека. // Доклады Академии наук. — 2000. — Т. 371. № 3. — С. 410-412.
2. Лозовой В.П., Кожевников В.С. Методы оценки клеточных эффекторных функций гиперчувствительности замедленного типа: Методические рекомендации МЗ СССР — М., 1990. — 11с.
3. Останин А.А., Черных Е.Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флуориметрии. // Цитокины и воспаление. — 2005. — №2. — С. 35-37.
4. Butts C.L., Sternberg E.M. Neuroendocrine factors alter host defense by modulating immune function. // Cell Immunol. — 2008.
5. Gebhardt B.M. Evidence for antigenic cross-reactivity between herpesvirus and the acetylcholine receptor. // J Neuroimmunol. — 2000. — Vol. 105(2). P 145-53.
6. Elenkov Ilija J., Wilder R.L., Chrousos G.P. Vizi E.S. The Sympathetic Nerve An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. // Pharmacological Reviews. — 2000. Vol. 52, (4). — P. 595-638.
7. Koelle D.M., Gonzalez J.C., Johnson A.S. Homing in on the cellular immune response to HSV-2 in humans. // Am J Reprod Immunol. — 2005. — Vol. 53(4). — P. 172-181.
8. Maestroni G.J., Mazzola P. Langerhans cells β2-adrenoceptors: role in migration, cytokine production, Th priming and contact hypersensitivity. // Neuroimmunol. — 2003. — Vol. 144. — P. 91-99.
9. Ortiz G.C., et al. Stress-induced changes in pathophysiology and interferon gene expression during primary HSV-1 infection. // Brain Behav Immun. — 2003. — Vol. 17(5). — P.329-338.
10. Wilder R.L. Neuroimmunoenocrinology of the rheumatic diseases: past, present, and future. // Ann N Y Acad Sci. — 2002. — Vol. 966. — P.13-19.

Адрес для переписки: Меледина Илона Валерьевна, ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, врач-иммунолог, контактный телефон: (383) 314-90-30, e-mail: ilona_mel@rambler.ru

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЮЦИФЕРАЗНОГО ТЕСТА ПРИ ОЦЕНКЕ ЭНДОТОКСЕМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ

О.С. Пиневиц, А.С. Сухих, С.Ф. Зинчук

(Кемеровская областная клиническая больница; Кемеровская государственная медицинская академия)

Резюме. Исследование клинических особенностей клещевой микст-инфекции показало возможность поражения нервной системы у детей при отсутствии специфических симптомов. Исследование уровня эндогенной токсемии с помощью люциферазного теста у 95 детей с клещевой инфекцией показало высокую прогностическую значимость данного теста.

Ключевые слова: клещевые нейроинфекции, эндотоксины, люциферазный тест.

USING OF LUCIFERASE TEST IN ENDOTOXEMIA DIAGNOSIS IN ACUTE PERIOD OF TICK-BORNE INFECTION

O.S. Pinevich, A.S. Suhikh, S.F. Zinchuk

(Kemerovo State Medical Academy; Kemerovo Regional Hospital, Russia)

Summary. Researching of clinical peculiarities of tick-borne infection showed that nervous system disorders in children are possible in spite of absence of specific symptoms. Researching of level of endotoxemia using luciferase test in 95 children with tick-borne infection showed high prognostic significance of this test.

Key words: tick-borne infection of nervous system, lucifer test, endotoxemia.

С таежным иксодовым клещом связано существование и передача человеку ряда природно-очаговых инфекций различной этиологии. Помимо официально регистрируемых инфекций — клещевого энцефалита (КЭ), иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) в настоящее время установлена возможность носительства и передачи клещами гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) [3, 4, 5, 9, 12, 13, 14, 15]. Описанные в литературе случаи различных серологических вариантов микст-инфекции показывают отсутствие специфических клинических маркеров [3, 5, 8, 9], что предусматривает необходимость поиска дополнительных клинико-лабораторных ориентиров.

Одной из ведущих причин, определяющих тяжесть состояния и последствий заболевания, является синдром эндогенной интоксикации (СЭИ). СЭИ — сложный многоуровневый процесс, формирующийся на начальных стадиях заболевания, в основе которого лежит накопление в средах организма токсинов, вследствие увеличения эффективности катаболических процессов и снижения детоксикационных возможностей организма [6, 10, 11]. В патогенезе СЭИ выделяют три основных звена, определяющих тяжесть состояния больных и выраженность клинической симптоматики — это токсемия, тканевая гипоксия и угнетение функции собственных детоксицирующих систем организма [11].

Оценка степени тяжести СЭИ является важной, так как это определяет объем необходимых терапевтических мероприятий. В настоящее время существует ряд методов, характеризующих степень тяжести СЭИ: определение компонентов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, компонентов медиаторов воспаления, хемилюминесценция биологических жидкостей, вычисление лейкоцитарного индекса интоксикации и т.д. В литературных источниках доказана высокая диагностическая ценность люциферазного индекса (ЛИ) при других заболеваниях инфекционной природы и в частности при КЭ [1, 2, 11]. Суть метода состоит в способности фермента люциферазы изменять свою активность в присутствии различ-

ного рода ингибиторов, в частности токсинов, которые могут содержаться в сыворотке крови больных клещевыми инфекциями [1, 2]. Данный метод прост в исполнении и имеет перспективы широкого применения.

Цель работы: изучение динамики и определение диагностической и прогностической значимости люциферазного индекса при клещевой микст-инфекции различной этиологии у детей.

Материалы и методы

Проведен анализ 152 клинических случаев клещевой инфекции у детей в возрасте от 1 до 15 лет (средний возраст $9,8 \pm 0,4$ лет), обследованных и получавших лечение в клинике неврологии Кемеровской государственной медицинской академии в 2004-2007 гг. Всем пациентам проводилось определение специфических антител (Ig G, Ig M) в парных сыворотках крови к возбудителю ИКБ — *Burgdorferi* методом ELISA при помощи стандартных диагностических наборов («ДАКО», Дания) а также с использованием коммерческих тест-систем производства «ОМНИКС» г. С.Петербург. Антитела к вирусу КЭ определялись в реакции торможения гемагглютинации с антигеном вируса по общепринятой методике и методом ИФА («Вектор-БЭСТ» г. Новосибирск). Специфические антитела класса M и G к *E. chaffeensis* (МЭЧ) и к *A. phagocytophila* (ГЭЧ) в парных сыворотках крови у всех больных определялись иммуноферментным анализом с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Омникс» (г. Санкт-Петербург). Забор материала (сыворотка крови, ликвор) проводился впервые 3 дня болезни и через 16-18 дней. Результаты оценивались качественным методом по инструкции производителя. Осмотр глазного дна, консультации отоларинголога и педиатра, а также общие клинические анализы крови и мочи, ЭХО-ЭГ, ЭКГ проводилось всем больным в первые дни госпитализации. Другие дополнительные исследования (ЭЭГ, ЭМГ, исследование ликвора, биохимические анализы крови и др.) проводились при наличии показаний. У 95 пациентов проведено определение степени выра-

женности СЭИ при помощи люциферазного индекса по методу Т.В. Воеводиной, сыворотка крови забиралась в первый день госпитализации (в среднем на $6,2 \pm 0,5$ сут. болезни) с целью определения ЛИ-I и в динамике на 14 сутки (в среднем на $18,6 \pm 0,5$ сут. болезни) госпитализации (ЛИ-II). Значение ЛИ выражалось в условных единицах (у.е.).

В результате проведенных серологических исследований у 73 (48%) выявлена микст-инфекция в различных серологических сочетаниях (табл. 1). Как для моно- так и для микст-инфекции были характерны общие эпидемиологические характеристики (укус клеща или посещение мест обитания клещей в период с мая по сентябрь). Наиболее частыми клиническим проявлением микст-инфекции является общеинфекционный 44 (28,9%), менингеальный 17 (11,2%) и менингоэнцефалитический 7 (4,6%) чел. синдромы.

У всех больных присутствовала фебрильная лихорадка длительностью $3,0 \pm 0,4$ дня. Микст-инфекция сочетанная с эрлихиозом и (или) анаплазмозом (МИ) протекающая в виде общеинфекционного синдрома (38 чел. — 25%) имела острое начало, с повышения температуры тела до $38,8 \pm 0,1^\circ\text{C}$ в среднем. Лихорадочный период (в среднем $3,3 \pm 0,4$ дня) был достоверно короче при микст-инфекции сочетанной с эрлихиозом в сравнении с моно-инфекцией КЭ ($p < 0,05$). Как для моно-инфекции ИКБ так и для различных серологических вариантов МИ ассоциированной с боррелиозом отмечается редкое развитие синдрома локальных проявлений (регионарной лимфаденопатии и мигрирующей эритемы), что соответствует ранее полученным данным [7].

Также у всех пациентов с МИ имелись обще-мозговые симптомы, которые были умеренно выраженным и сохранялся $4,7 \pm 0,6$ дня. В неврологическом статусе отмечалась легкая недостаточность лицевого нерва по центральному типу, оживление сухожильных рефлексов, которые купировались после нормализации температуры тела.

Для детей данной группы синдром интоксикации клинически был выражен умеренно (температура тела $38,8 \pm 0,1^\circ\text{C}$) и сохранялся $3,3 \pm 0,4$ суток, без существенных изменений в гемограмме: Hb $116 \pm 1,8$ г/л, содержание лейкоцитов $6,7 \pm 0,8 \times 10^9$ /л, незначительное повышение СОЭ $12,0 \pm 0,4$ мм/ч (табл. 2). При исследовании ЛИ в начале заболевания выявлен высокий уровень (ЛИ-I $2,2 \pm 0,2$ у.е.). После нормализации температуры тела и СОЭ уровень ЛИ-II незначительно повышался до $2,3 \pm 0,1$ у.е., что вероятно может свидетельствовать о снижении функции детоксикационных механизмов у детей и необходимости более интенсивной дезинтоксикационной терапии при данной форме МИ.

Дети с менингеальной формой составили 34 (22,1%), из них 13 (8,6%) имели различные сочетания с эрлихиозной и/или анаплазмозной инфекцией (табл. 1). У 7 (5,7%) детей менингит развился на неполноценном преморбидном фоне, эти дети имели в анамнезе перинагальное поражение ЦНС, церебральные проявления как исход закрытой черепно-мозговой травмы (сотрясения головного мозга), невротические расстройства (ночное недержание мочи, эмоциональную лабильность, нарушения сна, истероподобное поведение). Существенной разницы между продолжительностью инкубационного периода при лихорадочной и менингеальной форме МИ не выявлено (ср. продолжительность $10,8 \pm 1,1$ сут.). Заболевание началось остро. Клиническая картина складывалась из общеинфекционного синдрома, общемозговой и менингеальной симптоматики.

Головные боли имели диффузный характер, умеренную интенсивность. На высоте головной боли отмечалась тошнота и рвота. Все дети предъявляли жалобы на вялость, сонливость, гиперстезию. Менингеальные знаки выражены слабо, как правило, присутствует ригидность затылочных мышц до 1 см и симптом Кернига до 170° , что и явилось причиной недооценки состояния больного и поздней госпитализации в стационар у 7 детей (более 5 суток от начала заболевания). Изменения в спинномозговой жидкости носили воспалительный характер. Плеоцитоз в среднем $66,1 \pm 14,9$ клетки в 1 мл и носил серозный характер. Зависимости уровня цитоза от степени выраженности общеинфекционного и менингеального симптомокомплекса не выявлено. Зависимости степени проявления клинических симптомов от преморбидного фона не выявлено.

В неврологическом статусе у детей выявлялась эмоциональная лабильность, незначительная спутанность сознания, вялость, легкая недостаточность лицевого нерва по центральному типу, некоторое снижение мышечного тонуса с оживлением сухожильных рефлексов. Данные изменения имели нестойкий характер и проявлялись на высоте лихорадки. При исследовании картины глазного дна у 9 (5,9%) пациентов выявлены изменения в виде легкой ангиопатии и у одного (0,66%) пери-

Таблица 1

Клинико-серологическая характеристика обследованных больных

Этиология	Ведущий клинический синдром									
	Общеинфекц. с-м		Менингит		Менинго-энцефалит		Переф. нейропатии		Всего	
	Абс чел	%	Абс чел	%	Абс чел	%	Абс чел	%	Абс чел	%
КЭ	16	10,5	15	10,1	4	2,6	-	-	35	23,5
ИКБ	37	25,2	2	1,3	-	-	1	0,6	40	26,4
КЭ, ИКБ	6	3,9	4	2,6	3	1,9	1	0,6	14	9,4
ГАЧ	4	2,6	-	-	-	-	-	-	4	2,6
МЭЧ, ГАЧ	10	6,6	1	0,6	1	0,6	-	-	12	7,9
ИКБ, КЭ, МЭЧ, ГАЧ	3	1,8	2	1,3	2	1,3	-	-	7	4,4
ИКБ, КЭ, ГАЧ	-	-	2	1,3	-	-	-	-	2	1,3
ИКБ, КЭ, МЭЧ	2	1,3	2	1,3	-	-	-	-	4	2,6
ИКБ, МЭЧ, ГАЧ	3	1,8	-	-	1	0,6	-	-	4	2,6
ИКБ, ГАЧ	6	3,9	1	0,6	-	-	1	0,6	8	5,2
ИКБ, МЭЧ	9	5,9	1	0,6	-	-	-	-	10	6,6
КЭ, ГАЧ	2	1,3	3	1,8	1	0,6	-	-	6	3,9
КЭ, МЭЧ, ГАЧ	1	0,6	-	-	2	1,3	-	-	3	1,8
КЭ, МЭЧ	2	1,3	1	0,6	-	-	-	-	3	1,8
Всего	101	66,7	34	22,1	14	9,4	3	1,8	152	100

папиллярный отек сетчатки. При нормализации температуры тела на фоне проводимой терапии изменения на глазном дне отсутствовали.

При исследовании периферической крови отмечалось незначительное повышение лейкоцитов до $10,2 \pm 1,0 \times 10^9$ /л, с нормализацией данного показателя в динамике ($6,7 \pm 0,6 \times 10^9$ /л). Незначительное повышение СОЭ до $10,4 \pm 1,2$ мм/ч сохранялось после купирования симптомов интоксикации (СОЭ до $11,9 \pm 1,8$ мм/ч). Уровень гемоглобина в капиллярной крови соответствовал $119 \pm 1,3$ г/л, и был

значимо ниже соответствующего показателя при КЭ (при $p < 0,05$). В динамике отмечено снижение данного показателя до $112 \pm 1,5$ г/л. Исследование ЛИ показало ЛИ I $1,2 \pm 0,1$ у.е. с незначительным повышением в динамике ЛИ II $1,5 \pm 0,1$ у.е. (табл. 2).

У 6 (3,9%) пациентов с менингоэнцефалитической формой выявлена МИ (табл. 1). При этом менингеальный симптомокомплекс сочетался с очаговым поражением головного мозга. Инкубационный период составил $10,5 \pm 1,5$ дня. Начало заболевания во всех случаях острое в виде

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели при клещевых инфекциях у детей

Этиология	КЭ (n=26 чел)			ИКБ (n=29 чел)			ИКБ и КЭ (n=10 чел)			ГАЧ (n=4 чел)			Микст— с МЭЧ и (или) ГАЧ (n=26 чел)		
	Общеинфекц.	менингеальный	Менингоэнцеф.	Общеинфекц.	менингеальный	Менингоэнцеф.	Общеинфекц.	менингеальный	Менингоэнцеф.	Общеинфекц.	менингеальный	Менингоэнцеф.	Общеинфекц.	менингеальный	Менингоэнцеф.
Клинический синдром															
t тела (°C)	$38,5 \pm 0,2$	$39,1 \pm 0,1$	$38,4 \pm 0,2$	$39,1 \pm 0,1$	$38,5 \pm 0,1$		$39,0 \pm 0,3$	$38,6 \pm 0,3$	$39,0 \pm 0,4$	$38,3 \pm 0,4$	-	-	$38,8 \pm 0,1^*$	$38,7 \pm 0,2^{\#}$	$39,2 \pm 0,2$
Лихорад. период (сут.)	$5,2 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,5$		$3,7 \pm 1,1$	$4,3 \pm 0,7$	$5,0 \pm 1,6$	$4,5 \pm 0,5$	-	-	$3,3 \pm 0,1^{**}$	$6,1 \pm 0,8$	$5,1 \pm 1,0$
Hb г/л	I	$126 \pm 2,4$	$130 \pm 2,7$	$122 \pm 2,3$	$130 \pm 1,3$		$126 \pm 2,0$	$118 \pm 0,5$	$139 \pm 0,4$	$123 \pm 2,1$	-	-	$118 \pm 1,6^{**}$	$122 \pm 2,3^*$	$112 \pm 2,2$
	II	$114 \pm 1,6$	$128 \pm 1,3$	$113 \pm 1,2$	$121 \pm 2,2$	$117 \pm 1,0$		$121 \pm 0,3$	$118 \pm 0,5$	$111 \pm 0,5$	$136 \pm 0,1$	-	-	$118 \pm 1,6$	$122 \pm 1,8$
лейкоциты $\times 10^9$ /л	I	$6,5 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,9$	$16 \pm 0,5$	$10 \pm 0,6$		$5,5 \pm 0,5$	$9,9 \pm 2,0$	$5,2 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,3$	-	-	$6,7 \pm 0,8$	$10 \pm 1,0$	$9,9 \pm 1,3$
	II	$6,7 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,6$	$6,9 \pm 0,8$	$6,5 \pm 0,2$	$7,7 \pm 0,5$		$6,8 \pm 0,8$	$12,6 \pm 1,7$	$5,6 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,2$	-	-	$8,1 \pm 1,1$	$6,7 \pm 0,6$
СОЭ (мм/ч)	I	$12,1 \pm 1,5$	$12,5 \pm 1,9$	$16,9 \pm 0,9$	$10,0 \pm 0,5$		$6,8 \pm 0,8$	$16,0 \pm 0,8$	$5,5 \pm 2,0$	$20,0 \pm 0,7$	-	-	$12,0 \pm 0,4^*$	$10,4 \pm 1,2^*$	$8,3 \pm 0,2$
	II	$6,1 \pm 0,8$	$8,3 \pm 1,8$	$27,5 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,1$		$4,3 \pm 0,9$	$13,0 \pm 0,7$	$19,0 \pm 5,5$	$4,3 \pm 0,9$	-	-	$9,4 \pm 1,1$	$11,9 \pm 2,0$
ЛИ (у.е.)	I	$1,8 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$		$2,0 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,2$	-	-	$2,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$
	II	$1,8 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1$		$1,7 \pm 0,1$										

Примечание: *Значимое отличие с КЭ,

•Значимое отличие с ИКБ,

#Значимое отличие с микст-инфекцией КЭ и ИКБ, при $p < 0,05$

нарастающего синдрома интоксикации, повышение температуры до $39,2 \pm 0,2$ °C, длительность лихорадки $5,1 \pm 1,0$ дня. Очаговое поражение нервной системы выражалось в виде центральных парезов, судорожного синдрома и бульбарных расстройств. Анализ клинических проявлений моно-инфекции КЭ и ИКБ в сравнении с МИ показал достоверное увеличение длительности периода и степени выраженности общемозгового и менингеального синдромов. Дети госпитализировались в среднем на $5,1 \pm 0,9$ день болезни с жалобами на интенсивную головную боль лобной или лобно-височной локализации, тошноту, многократную рвоту, несистемное головокружение. Двое детей поступили в сопорозном состоянии, один ребенок — в коматозном состоянии. Менингеальный симптомокомплекс был значительно выражен.

На 3-5 сутки заболевания присоединялась очаговая симптоматика, недостаточность функции VI пары черепно-мозговых нервов у одного пациента, псевдобульбарный синдром выявлен у 1 ребенка с последующим нарастанием общемозговой симптоматики. У двух детей выявлено психомоторное возбуждение, эйфоричность, которые сменялись коматозным состоянием. При нарастании отека и набухания головного мозга у 5 (4,1%) присо-

единились судороги, у 2 из них имели первично-генерализованный характер, у 1 вторично генерализованные со склонностью к статусному течению. Многократные фокальные приступы имели место у 2 детей. Двигательные нарушения проявлялись синдромом двигательных нарушений с явлениями центрального гемипареза (5 чел) или тетрапареза (1 чел). Поражение черепно-мозговых нервов имело различную степень выраженности, от легкой недостаточности лицевого нерва по центральному типу, сходящегося косоглазия до бульбарных расстройств у 1 ребенка. Изменения на глазном дне имели все дети, от легкой ангиопатии до начальных проявлений отека дисков зрительных нервов, которые регрессировали по мере компенсации явлений отека и набухания головного мозга.

У 5 детей состояние стабилизировалось на 5,1±1,0 сутки болезни. В раннем восстановительном периоде болезни явления пареза сохранялись до 3-4 недель (31,0±1,4дня). Нарушения координации, статика (легкая интенция при пальце-носовой пробе, наличие адиадохоксизма, легкая шаткость при ходьбе) наблюдались у 3 пациентов.

Для пациентов с МИ, ассоциированной с эрлихиозом и/или анаплазмозом, характерно редкое развитие гематологических изменений (анемия, лейкопения, тромбопения), которые рассматриваются в литературе как диагностические критерии данной патологии [3, 4, 12].

Для менингоэнцефалитической формы МИ характерно повышение ЛИИ до 1,9±0,1 у.е. с незначительным снижением в динамике до 1,6±0,1 у.е., причем изменения в периферической крови отсутствовали (табл. 2).

Анализ данных люциферазного теста в динамике при моно-инфекции КЭ и ИКБ, и их сочетания показал (табл. 2), что для моно-инфекции КЭ, протекавшей в виде общеинфекционного синдрома показатель ЛИ-I составил 1,8±0,3 у.е, ЛИ-II 1,9±0,3 у.е.; для менингеальной формы ЛИ-I 1,2±0,1 у.е. и оставался стабильным на уровне 1,2±0,1 при по-

вторном исследовании. При КЭ, протекавшем в виде менингоэнцефалитической формы, ЛИ-I составлял 1,7±0,2 у.е без значительного снижения, ЛИ-II — 1,4±0,2 у.е. (в среднем на 18,7±1,4 сутки заболевания).

При моно-инфекции ИКБ наблюдались более высокие показатели ЛИ: при общеинфекционном синдроме ЛИ-I составлял 2,3±0,2 у.е с незначительным снижением на 17,2±0,5 сутки заболевания, ЛИ-II — 1,8±0,1 у.е. Менингеальная форма отличалась стабильными показателями ЛИ (ЛИ I — 1,8 у.е и ЛИ II — 1,7 у.е).

Для микст-инфекции КЭ и ИКБ в виде общеинфекционного синдрома ЛИ-I соответствовал 2,4±0,2 у.е. с повышением в динамике ЛИ-II 3,3±0,3 у.е. При менингеальной форме ЛИ-I составлял 1,9±0,1 у.е. (на 8,0±1,8 сутки заболевания), ЛИ-II составил 1,5±0,1 у.е. Уровень люциферазного индекса при менингоэнцефалитической форме существенно не отличался от уровня при менингеальной форме (ЛИ-I — 1,5±0,2 у.е.) и оставался высоким на всем протяжении болезни (ЛИ-II 1,8±0,1 у.е.).

Достоверных отличий ЛИ при соответствующих формах моно- и микст-инфекции (при $p < 0,05$) не выявлено. Более низкие уровни (при $p < 0,05$) ЛИ при менингеальной и менингоэнцефалитической форме МИ можно объяснить накоплением эндотоксических токсинов в очаге воспаления.

Таким образом, для клещевой микст-инфекции у детей характерно отсутствие патогномичных клинических симптомов, что увеличивает ценность серологической диагностики для установления этиологического диагноза. Изменения показателей ЛИ при клещевых инфекциях не имеют этиологической специфичности и отражают степень выраженности эндотоксемии. Стабильно высокий уровень ЛИ является прогностически неблагоприятным признаком, соответствующим наиболее тяжелым клиническим формам клещевых инфекций, и может рассматриваться как один из критериев для определения длительности дезинтоксикационной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воеводина Т.В., Нифатьев О.Е., Ковалевский А.Н., Шульц В.Р., Кратасюк В.А. Билюминисцентный метод определения степени интоксикации при перитоните// Лабораторное дело. — 1999. — №9. — С. 23-25.
2. Воеводина Т.В. Изучение закономерности влияния на билюминисцентную реакцию сывороток крови доноров и больных с выраженной эндогенной интоксикацией организма: Автореф. дис... канд. биол. наук. — Красноярск, 1991. — 40 с.
3. Григорян Е.В., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н. и др. Первые данные о клиническом течении моноцитарного эрлихиоза в России// Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — №6. — С. 20-26.
4. Коренберг Э.И. Эрлихиозы — новая для России проблема инфекционной патологии// Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 1999. — №4. — С. 10-16.
5. Коренберг Э.И. Комплексный подход к изучению и профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами//Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2003. — № 2(9). — С. 32-36.
6. Марусанов В.Е., Михайлович В.А., Доманская И.А., Гула С.Д. Характеристика стадий эндогенной интоксикации. // Эфферентная терапия. 1995. — № 2. — С. 26-30.
7. Попонникова Т.В. Поражение нервной системы в остром периоде Лайм-боррелиоза у детей Автореф. дис. канд. мед. наук. — Кемерово, 1998.
8. Попонникова Т.В., Пиневиц О.С. Современные особен-
- ности клещевых микст-инфекций у детей//Сибирский консилиум. — 2006. — № 4 (51) — С. 39-43.
9. Самаров М.Н., Воробьева Н.Н., Мерзлова Н.Б. Микст-инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, у детей Пермского края//Медицина в Кузбассе. — 2008. — №5. — С. 138-139.
10. Субботин А.В., Чабоненко Н.В., Зинчук С.Ф. Некоторые методы диагностики эндотоксемии при клещевом энцефалите// Бюллетень СО РАМН. — 2002. — №2 (104) — С. 141-145.
11. Bone R.C. Sepsis end Septic Schok. — Basel, 1992.
12. Dumler J.S., Choi K.-S., Garcia-Garcia J.C. et al. Human Granulocytic Anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum*// Emerg. Infect. Diseases. — 2005. — Vol. 11. No. 12. — P. 54-60.
13. Grzeszczuk A., Stanczak J., Kubica-Biernal B. Serological and Molecular Evidence of Human Granulocytic Ehrlichiosis Focus in the Bialowieza Primeval Forest (Puszcza Bialowieska), Northeastern Poland//European J. of Clin.Microbiol. and Infect. Diseases. — 2002. — Vol. 21 — N 1. — P. 6-11.
14. Lebech A.M., Hansen K., Pancholi P., et al. Immunoserologic evidence of Human Granulocytic Ehrlichiosis in Danish patients with Lyme neuroborreliosis.// Scand J Infect Dis. — 1998:30(2): — P. 173-176.
15. Magnarelli L.A., Ijdo J.W., Anderson J.F. et al. Human exposure to a granulocytic Ehrlichia and other tick-borne agents in Connecticut.// J Clin Microbiol. — 1998. — 36(10). — P. 2823-2827.

Адрес для переписки: Пиневиц Ольга Сергеевна, врач-невролог, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и мед. генетики Кемеровской государственной академии.
Раб. тел.(3842) 529862. E-mail: pilevich@kemcity.ru, maxim-pinevich@mail.ru

ПРОГНОЗ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСОПЛАЗМОЗОМ

В.В. Васильев, М.Н. Кутарева

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

Резюме. Одним из значимых проявлений хронического токсоплазмоза (в 25-50% случаев) является нарушение репродуктивной функции у женщин. Авторы изучили особенности клинических проявлений и основных иммунологических показателей у женщин с хроническим токсоплазмозом (120 наблюдений), разработали прогностические критерии нарушений репродуктивной функции.

Ключевые слова: хронический токсоплазмоз, нарушение репродуктивной функции.

THE PROGNOSIS OF REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN WITH CHRONIC TOXOPLASMOSIS

V.V. Vasiliev, M.N. Kutareva

(Military-Medical Academy, St. Petersburg, Russia)

Summary. One of the main manifestation of women's chronic toxoplasmosis — the reproductive disorder had been observed in 25-50% of cases. The authors investigated clinical and some immunological characteristics of women's chronic toxoplasmosis (120 cases) and developed criteria to prognosticate reproductive disorders clearly linked with this disease.

Key words: chronic toxoplasmosis, reproductive disorder.

Токсоплазмоз — одно из наиболее распространенных паразитарных заболеваний. По разным данным токсоплазмами инфицировано от 500 тысяч до 1,5 млрд. людей [1, 2]. У лиц с иммунным дисбалансом развиваются манифестные формы болезни с поражением ретикулоэндотелиальной системы и ЦНС, а также прочих органов и систем различной степени выраженности вплоть до тяжелых полиорганных нарушений с летальным исходом [3, 5, 7].

Одним из наиболее социально значимых аспектов хронического токсоплазмоза у женщин является формирование бесплодия или невынашивания беременности. Частота этих нарушений репродуктивной функции весьма велика и, по данным разных авторов, колеблется от 25 до 52,7% [4-6]. В связи с тем, что хронический токсоплазмоз может манифестировать до достижения детородного возраста, значительный интерес представляет создание модели прогноза вероятности развития нарушений репродуктивной функции у женщин больных хроническим токсоплазмозом, у которых на момент диагностирования этого заболевания репродуктивная функция не определена. Однако сведений о подобных исследованиях в литературе не приводится.

Используя многолетний опыт изучения проблемы токсоплазмоза в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, нами предпринята попытка изучить данный аспект проблемы.

Цель исследования: Разработать алгоритм прогноза вероятности развития нарушений репродуктивной функции у женщин, больных хроническим токсоплазмозом, на основании комплексной оценки клинико-иммунологических проявлений заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 120 женщин, больных хроническим токсоплазмозом в период обострения заболевания. Диагноз «хронический токсоплазмоз,

период обострения» устанавливался на основании критериев, разработанных Ю. В. Лобзиным и В. В. Васильевым [7].

В исследование **не были включены** больные с любыми другими заболеваниями (соматическими, эндокринными гинекологическими, инфекционными и т.д.), непосредственно влияющими на репродуктивную функцию женщин.

Клинические исследования проводились по обычной программе. Все женщины обследованы акушером-гинекологом, гинекологом-эндокринологом. Иммунологические исследования включили в себя определение основных показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Выделены 3 группы больных. Первую составили 55 женщин с нормальной репродуктивной функцией, вторую — 37 пациентов с нарушением репродуктивной функции (с невынашиванием беременности или бесплодием), третью — 28 женщин у которых на момент обследования репродуктивная функция была неизвестна («не пытались забеременеть»). Статистическая обработка проводилась с использованием критериев. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате сравнительного изучения клинических проявлений заболевания выявлено, что в группе пациентов с нарушением репродуктивной функции значительно реже встречались проявления хронической интоксикации (62,2% по сравнению с 89,1% в группе больных с нормальной репродукцией; $p < 0,05$), а также нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (40,5% против 72,7% соответственно; $p < 0,05$) и желудочно-кишечного тракта (37,8% против 63,6% соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, в данной группе больных отмечалась выраженная тенденция к более редким нарушениям со стороны ЦНС и опорно-двигательного аппарата ($p > 0,05$). Гепатолиенальный синдром, напротив, несколько чаще регистрировался у боль-

ных с нарушением детородной функции ($p > 0,05$). Частота встречаемости синдрома лимфаденопатии в указанных группах пациентов практически не отличалась.

Сравнение частоты сочетания синдромов выявило, что в группе больных с нормальной детородной функцией наиболее часто встречались полисиндромные поражения (от пяти до восьми синдромов в 58,2% случаев по сравнению с 24,3% у пациентов с нарушением репродуктивной функции, $p < 0,05$). И, наоборот, у больных с патологией репродуктивной функции значительно чаще отмечались проявления одного-двух синдромов (21,6% по сравнению с 1,8%, $p > 0,05$).

Поражение лимфатических узлов наблюдалось в 92,7% случаев в группе больных с нормальной репродуктивной функцией и в 91,9% случаев в группе женщин с нарушением репродукции. Наиболее часто отмечались поражение более двух групп лимфоузлов, причем в группе больных без патологии репродуктивной функции это встречалось в 72,5% случаев, а в группе с нарушениями репродукции лишь в 55,9% случаев ($p > 0,05$). У 86,3% больных с нормальной репродуктивной функцией и у 73,5% ($p > 0,05$) больных с патологией репродукции, размеры пораженных лимфоузлов были больше 1 см в диаметре, но в целом, увеличение лимфоузлов было невыраженным, их размеры не превышали в диаметре 3 см. Умеренная болезненность лимфатических узлов при пальпации отмечена в 64,7% случаев в группе больных без нарушений детородной функции, и только в 47% случаев в группе больных с патологией репродукции ($p > 0,05$).

Таким образом, в группе больных с нарушением репродуктивной функции синдром лимфаденопатии являлся менее выраженным, хотя частота встречаемости лимфаденопатии одинакова в обеих группах.

При комплексной оценке иммунологических сдвигов в период обострения хронического токсоплазмоза у больных с нарушением репродуктивной функции выявлено снижение относительного и абсолютного числа лимфоцитов ($p > 0,05$); числа фагоцитирующих клеток и активности отдельных фагоцитов ($p > 0,05$); понижение функционального резерва активности нейтрофилов ($p < 0,05$); более низкие уровни неспецифических иммуноглобулинов класса M ($p < 0,05$), G, D, C3-фракции комплемента, общего интерферона и интерферона-альфа ($p > 0,05$). Выявлены повышение количества CD4+ и, особенно, CD8+ лимфоцитов ($p > 0,05$), повышение уровня интерферона- γ ($p > 0,05$).

Повышение уровня интерферона-гамма приводило к стимуляции фагоцитов с целью завершения фагоцитоза, что, вероятно, и обуславливало рост показателя завершения фагоцитоза ($p < 0,05$). Повышение уровня интерферона- γ , возможно, являлось ведущим в активации фагоцитоза, так как у данной группы больных регистрировалось снижение других показателей стимулирующих фагоцитарную активность (C3-фракция комплемента, неспецифические IgM).

Прогностическая модель развития нарушений репродуктивной функции

С целью построения модели был использован дискриминантный анализ, позволяющий отнести объект с определенным набором признаков к одному из известных классов.

В ходе разработки многомерной диагностической модели решались следующие частные задачи:
— определение группы наиболее информативных признаков для возможности прогнозирования нарушений репродуктивной функции;
— построение математической модели прогноза развития нарушений репродуктивной функции.

Для построения прогностической модели методом дискриминантного анализа использовались только переменные, измеренные в количественной и порядковой шкале. Вся матрица использовалась в качестве обучающей информации, группирующим служил признак наличия нарушений репродуктивной функции (1 — нарушений нет; 2 — есть нарушения репродуктивной функции).

Для выявления группы наиболее информативных признаков, включаемых в конечную модель, оценена информативность каждого из них в дисперсионном однофакторном анализе, произведена их экспертная оценка, опробован ряд моделей с различным набором признаков.

Дисперсионный анализ показал, что окончательная дискриминантная модель содержала 4 переменных, указанных в таблице 1. Полученная модель оказалась информативна и статистически значима (критерий $F=4,89$; $p < 0,0017$).

Таблица 1
Информативность признаков, вошедших в модель

Название признака	Значение F-критерия	Уровень значимости, p
НСТ-стимулированный	5,50	0,022165
Фракция C-3 комплемента	2,50	0,119006
Ig G-tox	2,82	0,098100
R-белок	2,72	0,104123

Наиболее информативными признаками для прогнозирования развития нарушений репродуктивной функции у женщин, больных хронически токсоплазмозом, являются неспецифические иммунологические показатели: стимулированный НСТ-тест и наличие в крови антител класса Ig G к *T. gondii*. Эти переменные имеют наибольшие отношения межгрупповой и внутригрупповой дисперсий.

Получена каноническая линейная дискриминантная функция (ЛДФ) с уровнем значимости $p=0,0016$ (критерий хи-квадрат Пирсона — 17,35, число степеней свободы $df=4$).

ЛДФ = $2,022 + 2,758 * NSTST + 1,51 * COMPL - 0,971 * IGG - 0,0001 * RPROT$.

где NSTST — показатель стимулированного НСТ-теста;

COMPL — уровень фракции C-3 комплемента;

IGG — наличие в крови антител класса Ig G к *T. gondii* (0-нет, 1 — есть);

RPROT — титр R-белка.

Таблица 2
Категория решения и координаты центроидов

Категория прогноза	Координаты центроидов по ЛДФ
1. Низкая вероятность нарушений репродуктивной функции	0,44
2. Высокая вероятность нарушений репродуктивной функции	-0,68

При использовании данной модели рассчитывается показатель канонической ЛДФ для каждого пациента. Если полученное значение ЛДФ находится ближе к центру -0,68, то принимается прогностическое решение о высокой вероятности развития нарушений репродуктивной функции. Значение канонической линейной дискриминантной функции -0,12 является разграничительной величиной для принятия решения о прогнозе развития нарушений детородной функции у женщин больных хроническим токсоплазмозом.

Результаты распознавания обучающей выборки свидетельствуют о достаточной чувствительности полученной дискриминантной модели, а также о приемлемых показателях её качества (табл. 3).

Таблица 3

Показатели качества полученной дискриминантной модели

Показатель	Значение, %
Чувствительность	62,9
Специфичность	71,4
Диагностическая эффективность	68,1

Теоретическая диагностическая эффективность полученной модели составила 68,1%, что подтверждает возможность прогнозирования развития нарушений репродуктивной функции у женщин больных хроническим токсоплазмозом по результатам иммунологического обследования.

Показатели качества полученной модели на экзаменационной выборке

Нарушения репродукции	Число пациентов, n	Результаты распознавания полученной модели	
		Классифицировано правильно	Классифицировано не правильно
Имелись	4	3 (75%)	1 (25%)
Отсутствовали	17	16 (94,1%)	1 (5,9%)
Всего	21	19 (90,5%)	2 (9,5%)

Верификация модели прогноза

Практическая эффективность разработанной модели оценивалась на тестирующей матрице, подготовленной по результатам изучения катам-

неза у 21 женщины с диагнозом «хронический токсоплазмоз», у которых на момент обследования репродуктивная функция была не установлена (экзаменационная выборка).

Результаты распознавания экзаменационной выборки представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы, из 4 женщин, имеющих по катамнестическим данным нарушения репродуктивной функции, у 3 эти нарушения были прогнозированы правильно, и из 17 больных с отсутствием нарушений репродукции у 16 прогноз оказался верным.

Таким образом, окончательно, чувствительность полученной модели составила 75%, специфичность — 94,1%, при общей диагностической эффективности — 90,5%, что подтверждает ее работоспособность и возможность прогнозирования нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим токсоплазмозом.

Установлено, что клиническая картина периода обострения хронического токсоплазмоза с нарушением репродуктивной функции характеризуется стертой клинической симптоматикой, «олигосимптомностью», что может иметь диагностическое и прогностическое значение. Иммунологические сдвиги характеризуются тенденцией к иммуносупрессии на уровне гуморального звена и факторов неспецифической резистентности и активацией клеточного звена (сдвиг дифференцировки в сторону цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов, переключение иммунного ответа по Th1-типу и

Таблица 4

как следствие активация фагоцитоза). Наиболее значимыми показателями риска развития нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим токсоплазмозом являются: показатель стимулированного НСТ-теста, уровень фракции С-3 компонента, наличие в крови антител класса Ig G к *T. gondii*, титр R-белка. Учет этих

показателей позволяет осуществлять прогноз нарушений репродуктивной функции у женщин с хроническим токсоплазмозом с точностью до 90,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В. В., Васильева И. С. Токсоплазмоз // Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей. Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб: Фолиант, 2005. — С. 581-596.
2. Казанцев А. П. // Санкт-Петербург. врач. ведомости. — 1993. — № 3. — С. 30-34.
3. Казанцев А. П. Токсоплазмоз. — Л., 1985.
4. Колесникова-Тартынских Л. А. // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 1. — С. 45-48.
5. Лобзин Ю. В., Васильев В. В. // Рос. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 43-45.
6. Тищенко М. С., Станкевич Л. Н., Серебряков М. Ю., Беляева В. А. Токсоплазмоз. Клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации для врачей.
7. Zuber P.L., Jacquier P. Epidemiologie de la toxoplasmose: situation au niveau mondial // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1995. — Vol.65. — P. 19-22.

ВЛИЯНИЕ ПАРАЗИТАРНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ИММУННЫЙ СТАТУС В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

М.В. Куропатенко, З.Ш. Азамова, Т.И. Шпилева
(ГУ НИИ экспериментальной медицины, Санкт-Петербург;
ГУЗ ГП № 44 Женская консультация № 19, Санкт-Петербург)

Резюме. В статье представлены результаты сравнения содержания основных цитокинов Th1 и Th2 типов в крови 107 беременных женщин, в зависимости от наличия или отсутствия у них гельминтно-протозойных инфекций. В группу вошли 33 женщины, страдающие одним из распространенных паразитозов: энтеробиозом, аскаридозом, токсокарозом и/или лямблиозом. 20 женщин были лямблионосительницами, 54 женщины не имели рассматриваемых паразитарных инфекций. Для уточнения особенностей иммунного статуса беременных женщин при инвазии была взята контрольная группа из 15 небеременных женщин с аналогичными видами паразитарной инфекции. Показано, что распространенные нематодозы и лямблиоз активируют в период беременности одновременно и клеточный, и гуморальный иммунитет, причем в значительно большей степени, чем у небеременных женщин.

Ключевые слова: паразитарные заболевания, иммунитет, беременность.

PARASITES INFLUENCE ON THE IMMUNE STATUS DURING PREGNANCY

M. V. Kuropatenko, Z. S. Azamova, T. I. Shpilevaya
(Institute of Experimental Medicine RAMS, St. Petersburg, Russia)

Summary. Paper demonstrates the results of comparing of the main cytokines maintenance in blood samples of 107 pregnant women in accordance with helminthes and protozoan infections: 33 women were suffered with enterobiasis, askariasis, toxokariasis or/and Giardiasis. 20 women were carrying with giardiasis. 54 women were without any parasite infection. In the control group there were 15 non-pregnant women. Activation of the Th1 and Th2 types of immune response was shown in infected pregnant women. This activation was stronger then in non-pregnant infected women.

Key words: parasite infections, immunity, pregnancy.

Возбудители гельминтно-протозойных инфекций являются неперенным фактором среды обитания человека. Распространенность энтеробиоза, аскаридоза и лямблиоза высока во всех регионах мира. В последние 10 лет возросла также выявляемость токсокароза. Несмотря на широкую распространенность среди населения паразитарных инфекций, целенаправленное паразитологическое обследование беременных женщин на современном этапе не проводится.

При изучении гельминтозов большинство работ посвящено оценке влияния на здоровье женщин и их иммунитет тканевых гельминтов. Найдены единичные публикации, в которых представлены сведения о влиянии просветных нематодозов на иммунный статус беременных женщин. Основное внимание исследователей, рассматривающих изменения в иммунной системе в период беременности, протекающей на фоне протозоозов, касается таких возбудителей, как токсоплазмоз, амебиаз, малярийный плазмодий. Роль *Giardia intestinalis* в возникновении патологического течения беременности показана во многих исследованиях, однако в работах преобладает оценка клинических симптомов. Влияние на течение беременности токсокароза в последние годы стало изучаться достаточно активно. Однако нами не найдено работ, отражающих влияние токсокарозной инфекции на численность различных иммунокомпетентных клеток у беременных женщин.

В связи с тем, что основную роль в возникновении патологического течения беременности играет не столько сама инфекция матери, сколько характер спровоцированных ею иммунологических сдвигов, а также с учетом того, что все

гельминтно-протозойные инфекции сопровождаются изменениями в иммунной системе хозяина, развивающимися в ходе антипаразитарного ответа, целью данного исследования явилось изучение роли распространенных нематодозов (аскаридоза, энтеробиоза, токсокароза) и лямблиоза в формировании иммунологических сдвигов в организме беременных женщин.

Материалы и методы

Было обследовано 107 беременных женщин, в том числе у 33 из них имелись гельминтно-протозойные инфекции, 20 женщин были отнесены в группу сомнительных по лямблиозу и 54 не имели никаких из рассматриваемых видов инвазий. У всех женщин определялось в крови содержание основных цитокинов Th2 (интерлейкины (ИЛ) 4, ИЛ5, ИЛ10) и Th1 типов (ИЛ2, интерферон гамма (ИФН- γ), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α)) методом BD™ Cytometric Bead Array (CBA) с использованием набора Human Th1/Th2 Cytokine Kit при помощи цитофлуориметра FACScan и программного обеспечения BD™ CellQuest и BD™ CBA Software. (производство «BD Biosciences» США).

Результаты и обсуждение

Исследования последних лет показали, что многие паразиты, как гельминты, так и простейшие, активно вмешиваются в функционирование иммунной системы хозяина. Факторы, выделяемые паразитами, могут вызывать сдвиг соотношения Th1/Th2 клеток в направлении, благоприятном для

их выживания [1]. На развитие антипаразитарного ответа хозяина влияют активность его иммунной системы, его генетические особенности, перенесенные и сопутствующие заболевания, а также появление различных антигенных вариантов популяций паразита. Последнее имеет особое значение, так как при многих паразитарных болезнях в организме хозяина происходит смена цикла развития паразита и меняется его морфологическая и антигенная структура. Основное иммунизирующее действие оказывают личинки гельминтов. Антигенной активностью обладают также ткани и секреты паразитов. Наиболее важными особенностями паразитозов являются приобретенная иммуносупрессия и дефектность иммунного ответа хозяина, которые оказывают отрицательное влияние на течение, эффективность лечения и исходы разных соматических и инфекционных заболеваний [3]. Иммунологический статус при паразитозах отражает совокупность свойств иммунной системы хозяина и совершенство приспособительных реакций инвазионного агента, при этом нет однозначных данных для каждого вида гельминтно-протозойных инфекций, а представленные в литературе сведения разнородны и зачастую противоречивы.

У беременных инфекционно-воспалительными заболеваниями наблюдается снижение количества Т-лимфоцитов, причем, у женщин с более выраженной иммуносупрессией чаще отмечается осложненное течение заболевания и более длительный период выздоровления. Угнетение иммунной системы проявляется общей лимфопенией, снижением абсолютного и относительного количества Т-клеток. При изучении субпопуляций Т-лимфоцитов установлено достоверное снижение содержания Т-хелперов, Т-супрессоров при высоком значении соотношения Т-супрессоров к Т-хелперам [1]. В спектре изменений в иммунной системе у беременных с гестозом так же, как и при внедрении инфекционного агента, выявляется перераспределение субпопуляции Т- и В-лимфоцитов за счет снижения Т- и увеличения числа В-клеток, при этом наблюдается высокая степень сенсбилизации беременных тканевыми антигенами [2].

Учитывая описываемые в литературе изменения соотношений популяций Т-лимфоцитов, как при беременности, особенно, сопровождающейся гестозом, так и при гельминтно-протозойных инфекциях, была предпринята попытка прояснить, каково соотношение основных цитокинов Th1 и Th2 типов у беременных женщин, страдающих распространенными нематодозами и/или лямблиозом.

Уровень значений цитокинов ИЛ4, ИЛ5, ИЛ10 у всех беременных женщин превышал пороговые значения тестовой системы. Были рассчитаны средние значения в группах инвазированных, сомнительных по лямблиозу и неинвазированных женщин. Уровень средних значений ИЛ4 у инвазированных ($2,24 \pm 0,13$ МЕ/мл) и сомнительных по лямблиозу беременных ($1,32 \pm 0,14$ МЕ/мл) был статистически значимо выше, чем у неинвазированных беременных ($0,88 \pm 0,03$; $p < 0,01$). При сравнении содержания ИЛ5 у инвазированных беременных ($1,13 \pm 0,07$ МЕ/мл) его уровень был достоверно выше, чем у беременных, сомнительных по

лямблиозу ($0,89 \pm 0,09$ МЕ/мл, $p < 0,05$) и у неинвазированных беременных ($0,73 \pm 0,03$ МЕ/мл, $p < 0,01$). Содержание ИЛ10 у инвазированных беременных ($2,20 \pm 0,14$ МЕ/мл) было статистически значимо выше, чем у неинвазированных женщин ($1,54 \pm 0,07$ МЕ/мл, $p < 0,001$), при этом не было существенных различий с группой женщин, сомнительных по лямблиозу ($1,86 \pm 0,48$ МЕ/мл).

Рассматриваемые интерлейкины ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ10 являются проаллергическими цитокинами. ИЛ4 повышает уровень продукции IgE, тем самым способствуя развитию аллергических реакций. ИЛ5 — ростовой и дифференцировочный фактор эозинофилов, способствует вовлечению их в воспалительные реакции и в антипаразитарную защиту. ИЛ10 участвует в развитии гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма [1]. Учитывая функциональную направленность рассматриваемых цитокинов, их повышенный уровень именно у инвазированных беременных можно рассматривать как проявление антипаразитарной активности.

В качестве цитокинов преимущественно Th1 типа рассматривались интерлейкин 2 (ИЛ2), ИФγ и ФНОα. Содержание ИЛ2 максимальным было в группе женщин, сомнительных по лямблиозу ($1,07 \pm 0,12$ МЕ/мл). Этот цитокин играет центральную роль в регуляции клеточного иммунитета. Он вызывает антигенную пролиферацию всех субпопуляций Т-клеток, позволяет усилить защиту организма от инфекционных заболеваний путем запуска только тех клеток, которые активны в отношении микроорганизмов и вирусов. ИЛ2 усиливает проницаемость кишечной стенки, способствуя тем самым вовлечению кишечной микрофлоры в воспалительный процесс [1]. Учитывая функции этого цитокина, максимальное увеличение его уровня именно у женщин лямблионистельниц вполне оправданно, так как свидетельствует об активации защитных механизмов, препятствующих развитию инфекции. У инвазированных беременных женщин уровень содержания ИЛ2 ($0,89 \pm 0,05$ МЕ/мл) был статистически значимо выше, чем у неинвазированных женщин ($0,63 \pm 0,02$ МЕ/мл, $p < 0,01$).

Содержание ИФН-γ максимально высоким было в группе инвазированных беременных женщин ($28,32 \pm 1,76$ МЕ/мл), значимо превышая аналогичный показатель среди сомнительных по лямблиозу ($19,31 \pm 2,06$ МЕ/мл, $p < 0,01$) и неинвазированных беременных ($7,07 \pm 0,24$ МЕ/мл, $p < 0,01$). Интерферон гамма — важнейший противовоспалительный цитокин. Он активизирует моноциты, макрофаги, дифференцировку их предшественников, активизирует продукцию провоспалительных цитокинов. Будучи продуктом Th1 ИФН-γ, ингибирует пролиферацию Th2 и индуцирует ИЛ4 переключение синтеза иммуноглобулинов на IgE. Цитокины ИЛ2 и ИФН-γ обычно находятся в оппозиционном соотношении. Среди обследуемых женщин наблюдалось следующее соотношение частоты выявления значений ИЛ2 и ИФН-γ, превышающих разрешающий порог тестовой системы: у инвазированных беременных 30% и 87%, у женщин, сомнительных по лямблиозу — 50% и 58%, у неинвазированных — 25% и 25%, соответственно. При этом, у женщин с высоким ИЛ2 было нулевое или незначимо низкое значение уровня ИФН-γ.

Содержание ФНО- α максимальным было в группе инвазированных беременных (1,88 \pm 0,11 МЕ/мл) и статистически значимо превышало его уровень у неинвазированных беременных (0,99 \pm 0,04; $p < 0,01$) и у женщин, сомнительных по лямблиозу (0,62 \pm 0,08; $p < 0,01$). ФНО α обладает цитотоксическим действием, иммуномодулирующим и провоспалительным эффектом, участвует в противовирусном, противоопухолевом и трансплантационном иммунитете, стимулирует макрофаги. ФНО- α в высокой концентрации способен повреждать клетки эндотелия и увеличивать микроваскулярную проницаемость, активировать систему гемостаза и комплемента. Для повышения эффективности борьбы с паразитарными агентами требуется некоторое ослабление общей иммунологической толерантности в материнском организме, чем, вероятно, и может быть обусловлено преобладание уровня ФНО- α у беременных с инвазиями.

Таким образом, было показано, что у инвазированных беременных женщин по сравнению с неинвазированными была более интенсивной выработка как цитокинов Th1-типа, так и Th2 –типа. Для ответа на вопрос, имеются ли особенности реагирования на паразитарную инфекцию в период беременности, было проведено сравнение уровня рассматриваемых цитокинов у 33 беременных и 15 небеременных женщин, инвазированных одним из рассматриваемых возбудителей гельминтно-протозойных инфекций.

Было показано, что уровень ИЛ4 у беременных (2,24 \pm 0,13 МЕ/мл) был значимо выше, чем у небеременных инвазированных женщин (0,93 \pm 0,19 МЕ/мл; $p < 0,01$). При сравнении содержания ИЛ5 у инвазированных беременных (1,13 \pm 0,07 МЕ/мл) и небеременных (1,07 \pm 0,21 МЕ/мл) значимых различий выявлено не было. Не было различий и в содержании ИЛ10 у инвазированных беременных

(2,20 \pm 0,14 МЕ/мл) и небеременных (2,23 \pm 0,45 МЕ/мл) женщин.

Сравнение содержания ИЛ2, ИФН- γ и ФНО- α у женщин изучаемых групп показало, что их содержание имело зависимость, как от наличия гельминтно-протозойных инвазий, так и от наличия беременности. Так, у инвазированных беременных женщин уровень содержания ИЛ2 (0,89 \pm 0,05 МЕ/мл) был статистически значимо выше, чем у инвазированных небеременных (0,23 \pm 0,05 МЕ/мл; $p < 0,001$). Содержание ИФН- γ максимально высоким было в группе инвазированных беременных женщин (28,32 \pm 1,76 МЕ/мл), почти в 10 раз превышая аналогичный показатель среди небеременных женщин с гельминтно-протозойными инфекциями (2,57 \pm 0,51 МЕ/мл, $p < 0,001$). Содержание ФНО- α в группе инвазированных беременных составило 1,88 \pm 0,11 МЕ/мл и было статистически значимо выше, чем у инвазированных небеременных женщин (0,65 \pm 0,13 МЕ/мл; $p < 0,01$).

Распространенные просветные нематодозы и лямблиоз сопровождаются у беременных женщин повышенной выработкой цитокинов Th1 и Th2 типов, при этом в период беременности уровень интерлейкинов ИЛ4, ИЛ2, интерферона гамма и фактора некроза опухоли альфа существенно выше, чем у небеременных женщин с аналогичными инвазиями. Полученные результаты позволяют считать, что распространенные просветные нематодозы и лямблиоз являются фактором акушерского риска, так как наличие их у женщины в период беременности сопровождается одновременной активацией клеточного и гуморального иммунитета. Возникающие при гельминтно-протозойных инфекциях отклонения в иммунном статусе беременной женщины могут стать причиной нарушений физиологического течения беременности и нарушить формирование иммунной системы плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей // Под ред. Р.М. Хаитова. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 624 с.
2. Сухих Г.Т. Ванько Л.В. Иммунология беременности. — М.: Издательство РАМН, 2003. — 398 с.

3. Arruda L.K., Santos A.B. Immunologic responses to common antigens in helminthic infections and allergic disease // Curr Opin Allergy Clin Immunol. — 2005. — Vol. 5 (5). — P. 399-402.

© ПАВЕЛКИНА В.Ф., ЩИПАКИНА С.В. — 2008

ИНТОКСИКАЦИОННЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ ПОВТОРНЫМИ АНГИНАМИ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

В.Ф. Павелкина, С.В. Щипакина

(Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск)

Резюме. Обследовано 70 больных повторными ангинами (ПА) средней степени тяжести. Изучены показатели эндогенной интоксикации (ЭИ). Выявлено повышение молекул средней массы (МСМ), малонового диальдегида (МДА), ЦИК, сорбционной способности эритроцитов (ССЭ), снижение детоксикационных свойств альбумина (ДСА) и антиоксидантной защиты. Эти изменения сохраняются к периоду клинического выздоровления, что обосновывает назначение антиоксидантных и мембранопротекторных лекарственных средств. Изучено влияние мексидола на показатели ЭИ. Мексидол приводил к нормализации МСМ, ССЭ, уменьшению МДА, ЦИК, повышению каталазы плазмы (КП) и эритроцитов (КЭ), ДСА. Этот препарат следует рекомендовать к применению в инфектологии для лечения больных ПА.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, повторные ангины, мексидол.

INTOXICATION SYNDROME IN PATIENTS WITH REPEATED TONSILLITIS AND WAYS OF ITS CORRECTION

V.F. Pavelkina, S.V. Schipakina
(N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk, Russia)

Summary. We examined 70 patients affected with repeated tonsillitis of middle degree of severity, and studied indices of endogenic intoxication (EI). Our investigation showed an increase of middle-mass molecules (MMM), malonic dialdehyde (MDA), circulating immune complexes (CIC), erythrocyte sorption ability (ESA), and the decrease of detoxication properties of albumins and antioxidant protection of the organism. Such changes are active up to the period of clinical convalescence, which required administration of antioxidant drugs and membrane protectors. We studied the influence of mexidol upon the indices of EI. The mexidol was found to result in the normalization of MMM, ESA, in a decrease of CIC, MDA, and in the increase in plasma catalasa and erythrocyte, in detoxication properties of albumins. The mexidol may be recommended in infectology for treatment of patients affected with repeated tonsillitis.

Key words: endogenic intoxication, repeated tonsillitis, mexidol.

Ангина — одно из самых распространённых острых инфекционных заболеваний. Актуальность проблемы определяется не только высокой заболеваемостью, но и возникновением тонзиллогенных осложнений, рецидивов и хронизации процесса. Развитию тонзиллогенных заболеваний больше подвержены реконвалесценты, перенесшие повторную форму ангины. В этом случае развёртываются типовые реакции этапного воздействия за счёт развития иммунопатологических процессов, накопления реактогенных метаболитов, а также активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и напряжения антиоксидантной системы (АОС). Ангина в ряде случаев сопровождается развитием тяжёлого синдрома ЭИ, приводящего к токсическому поражению миокарда, почек, суставов и других органов [1-3].

Интоксикационный синдром возникает в результате действия на организм токсинов эндо- или экзогенного происхождения. Экзотоксическое действие оказывают многочисленные токсины и ферменты β -гемолитического стрептококка группы А (БСГА) [4]. Эндогенные токсины включают: группу средномолекулярных веществ в высоких концентрациях, продукты естественного обмена, агрессивные компоненты комплемента, активированные ферменты, медиаторы воспаления, а также продукты ПОЛ [5].

БСГА за счёт продукции экзотоксинов и ферментов, действует на мембраны различных клеток и вызывает начальные реакции ПОЛ. Этот процесс при стрептококковой инфекции (роже) сопровождается накоплением активных форм кислорода и снижением антиоксидантной защиты (АОЗ) [6]. Конечные и промежуточные продукты ПОЛ вызывают деструкцию мембран клеток, а также иммуносупрессию, поэтому медикаментозная коррекция ЭИ может происходить через управление процессами ПОЛ.

Ведущее значение в клинике ПА имеет интоксикационный синдром, составной частью которого является ЭИ. Для оценки ЭИ используют отдельные показатели — МСМ, продукты ПОЛ и др. [3, 7]. Но МСМ отражают уровень токсемии, а не сам процесс ЭИ. Изучить ЭИ на основе накопления и связывания токсинов помогают альбуминовые тесты (АТ) — общая концентрация альбумина (ОКА), эффективная концентрация альбумина (ЭКА), связывающая способность альбумина (ССА), индекс токсичности (ИТ) [8]. Имеются единичные работы, где при инфекционных заболеваниях определяли МСМ, продукты ПОЛ и АТ [9].

Исследования АТ при ангинах единичные, а при ПА — отсутствуют. Недостаточно изучено и влияние антиоксидантов (АО) на ЭИ и целесообразность их использования при ПА. Требуется дальнейшего изучения и комплексная оценка интоксикационного синдрома, где бы учитывались метаболизм продуктов белкового и липидного обмена, а также мембранный компонент токсичности. Все это могло бы прояснить некоторые стороны патогенеза ПА, способствовать объективной оценке степени тяжести, полноты выздоровления и уточнить назначение дезинтоксикационных, в частности, антиоксидантных лекарственных средств.

Цель исследования: изучить некоторые показатели эндогенной интоксикации в зависимости от периода заболевания при повторных ангинах на фоне базисной терапии и при дополнительном использовании препарата с антиоксидантной активностью — мексидола.

Материалы и методы

Обследовано 70 больных ПА средней степени тяжести, 19-29 лет. ПА — заболевание, возникающее ежегодно или не позже, чем через два года после ранее перенесенного [1, 2]. Диагноз устанавливали по клинической картине и подтверждали бактериологически. Для выявления этиологии ПА произведено бактериологическое исследование мазков со слизистой миндалин. При этом в 71,4% случаев выделен БСГА, в 20,4% — стафилококки, в 8,2% наблюдалось смешанное инфицирование. Исследованы больные ПА, вызванными БСГА. Основная группа (35 больных) дополнительно к базисному лечению получала мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат), который обладает антиоксидантным, мембранопротекторным, антигипоксическим действиями. (Препарат утвержден фармакологическим комитетом МЗ РФ 30 января 2003 г., регистрационный номер: 002161/01-2003). Его назначали внутривенно капельно 5% — 4,0 в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия, в течение 5 дней. Группой сравнения (35 человек) были пациенты, получающие базисную терапию, включающую этиотропные, патогенетические и симптоматические препараты. Основная и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту. Для контроля проводимых лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц (30 человек).

Пациенты получали информацию о проводимой терапии и давали письменное информиро-

Динамика показателей ПОЛ и АОЗ на фоне различных методов лечения (M ± m)

Показатели	Здоровые (n = 30)	3-4 дни болезни (n = 70)	Группа сравнения (n = 35)	Основная группа (n = 35)	p ₁	p ₂
МДА, мкмоль/л	2,18 ± 0,02	6,45 ± 0,86	6,09 ± 0,76	4,10 ± 0,40	< 0,001	< 0,05
КП, мккат/л	5,10 ± 0,10	3,23 ± 0,46	2,72 ± 0,43	4,53 ± 0,21	< 0,001	< 0,001
КЭ, мккат/л	4,23 ± 0,16	2,64 ± 0,58	2,78 ± 0,41	3,96 ± 0,43	< 0,001	< 0,05

Примечание: Здесь и в табл. 2-3: p₁ — достоверность различий между группой сравнения и здоровыми; p₂ — достоверность различий между основной и группой сравнения.

ванное согласие на включение их в исследование. Изучали МСМ спектрофотометрическим методом, ЦИК — методом преципитации раствором полиэтиленгликоля, ССЭ. Интенсивность ПОЛ определяли по МДА в плазме крови в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [10]. Состояние АОЗ исследовали спектрофотометрическим методом по активности КП и КЭ. ОКА и ЭКА изучали флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью набора «Зонд-альбумин» в соответствии с инструкцией к набору. ИТ рассчитывали по формуле: ИТ = (ОКА/ЭКА) — 1. Отношение ЭКА и ОКА характеризует ССА (%) [8]. Обследование проводили в разгар болезни и период ранней реконвалесценции (3-4 и 10-12 дни болезни). Результаты обрабатывали с помощью t-критерия Стьюдента и показателя χ². Значимость различия определяли при p < 0,05.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что на фоне базисной терапии при ПА весь период наблюдения отмечался высокий уровень эндотоксикоза. В возникновении и развитии ЭИ важную роль играет активация процесса ПОЛ, протекающего преимущественно в биологических мембранах и являющегося примером свободнорадикальных реакций в организме. В результате воздействия на мембраны клеток стрептолизина-О стрептококка происходит активация процессов ПОЛ, что сопровождается накоплением активных форм кислорода. Продукты ПОЛ также повреждают клеточные мембраны, что приводит к деструктивным изменениям тканей [5, 7]. В доступной литературе мало сведений о состоянии ПОЛ и АОС в динамике ПА и влиянии на этот процесс АО, в частности, мексидола. Интенсивность ПОЛ оценивали по накоплению МДА, который обладает выраженной цитотоксичностью.

Исследуя показатели МДА, выявлено, что наблюдалась интенсификация ПОЛ. МДА в начале инфекционного процесса превышал показатели здоровых лиц и составил 6,45±0,86 мкмоль/л. В период ранней реконвалесценции он оставался повышенным в 2,8 раза (6,09±0,76 мкмоль/л; p<0,001). Применение мексидола приводило к его снижению до 4,10±0,40 мкмоль/л (p< 0,05), однако он оставался выше, чем у здоровых (2,18±0,02 мкмоль/л; p<0,001).

Следовательно, активация пероксидации липидов сохранялась к моменту выписки больных из

стационара, что обосновывает необходимость коррекции оксидативных процессов. Препарат с антиоксидантным типом действия — мексидол способствовал снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления (СРО).

Такая динамика МДА, зависящая от периода и клинической формы ангины отмечена в работе [11].

Процессам перекисной модификации липидов, белков и нуклеиновых кислот в организме противостоит АОС. В физиологических условиях адекватное ее функционирование уравнивает постоянное течение свободнорадикальных процессов. В ферментативное звено антиперекисной защиты входит каталаза, катализирующая химические реакции, в результате которых перекиси превращаются в нетоксичные соединения. Изучена активность КП, которая была снижена как в начале, так и в конце наблюдения (3,23 ± 0,46 и 2,72 ± 0,43 мккат/л соответственно) по сравнению со здоровыми (5,10 ± 0,10 мккат/л, (p < 0,001). Активность КЭ весь период наблюдения также была сниженной (2,64 ± 0,58 и 2,78 ± 0,41 мккат/л соответственно; p < 0,01, p < 0,001) по сравнению с показателем у здоровых — 4,23 ± 0,16 мккат/л. Такая динамика КП и КЭ предполагает увеличение выраженности процессов ПОЛ и назначение препаратов с АО активностью. Аналогичная динамика вышеописанных показателей отмечалась при других инфекционных заболеваниях [3, 7], а также при ангинах, состояние АОЗ при этом определяли по уровню церулоплазмينا [11].

В связи с этим актуальное значение приобретает проблема фармакологической коррекции оксидативных процессов с помощью экзогенных препаратов, оказывающих АО действие. Эти свойства доказаны у мексидола. При ПА впервые изучено его влияние на активность КП и КЭ. Выявлено, что он способствовал ее активации (4,53±0,21 и 3,96 ± 0,43 мккат/л соответственно; p<0,001, p<0,05). Однако КП оставалась ниже нормы (p<0,05), а КЭ нормализовалась. Возможно, необходима коррекция схемы применения препарата.

Таким образом, комплексная терапия с мексидолом способствует повышению каталазной активности сыворотки крови, снижению уровня МДА, что свидетельствует об уменьшении процессов СРО и восстановлении АО потенциала клеток к периоду ранней реконвалесценции ПА.

Активации процессов ПОЛ способствуют и ЦИК. Ранее они исследовались в качестве звена иммунных реакций, и лишь относительно недав-

Динамика некоторых показателей ЭИ на фоне различных методов лечения (M ± m)

Показатели	Здоровые (n = 30)	3-4 дни болезни (n = 70)	Группа сравнения (n = 35)	Основная группа (n = 35)	p ₁	p ₂
ЦИК, у.е.	73,10 ± 3,60	162,22 ± 16,42	139,29 ± 16,89	94,36 ± 8,72	< 0,001	< 0,01
ССЭ, %	30,12 ± 1,43	41,88 ± 1,54	37,10 ± 1,25	32,63 ± 1,22	< 0,001	< 0,05
МСМ, у.е. λ 254 нм	0,218 ± 0,005	0,305 ± 0,028	0,255 ± 0,011	0,221 ± 0,001	< 0,01	< 0,01
МСМ, у.е. λ 280 нм	0,255 ± 0,004	0,301 ± 0,014	0,273 ± 0,021	0,261 ± 0,010	> 0,05	> 0,05

Таблица 2

но стали рассматриваться как самостоятельный компонент ЭИ, способный вызывать мембрано-деструктивные процессы. Результаты изучения ЦИК и мембранного компонента токсичности (ССЭ) отражены в табл. 2.

Изучая содержание ЦИК выявлено повышение в значительном количестве только мелких ЦИК — $162,22 \pm 16,42$ у.е. ($p < 0,001$), что превышает показатели здоровых ($73,10 \pm 3,60$ у.е.) в 2,22 раза. К моменту выписки они заметно снижались, но оставались повышенными в 1,9 раза ($139,29 \pm 16,89$ у.е.; $p < 0,001$). Сохраняющийся высокий уровень ЦИК к моменту клинического выздоровления является неблагоприятным признаком и свидетельствует о сохранении эндотоксемии, развитии «иммунокомплексного» синдрома, вероятности рецидивирования инфекционного процесса и развития тонзиллогенной патологии. Мексидол не приводил к нормализации данного показателя, но способствовал его снижению — $94,36 \pm 8,72$ у.е. ($p < 0,01$), что свидетельствует об эффективности препарата и его иммуномодулирующем и дезинтоксикационном эффекте. Повышение ЦИК к моменту выписки больных из стационара отмечено при ангинах, других инфекционных заболеваниях и рекомендуется проведение дезинтоксикационных мероприятий и назначение иммуномодуляторов [1, 9].

Другим важным показателем ЭИ является ССЭ, характеризующая проницаемость мембран. Мембраны эритроцитов могут выступать в качестве естественной модели для исследования проницаемости всех биомембран. Исследование ССЭ помогает определить степень повреждения главной мишени воздействия интоксикации на организм — клетки. Мембраны эритроцитов являются наиболее чувствительными к действию свободных радикалов, продуктов ПОЛ, ЦИК, МСМ и других токсических факторов. Доказательством этому является увеличение ССЭ в разгар заболевания в 1,39 раза, что составило $41,88 \pm 1,54\%$ ($p < 0,001$). После базисной терапии ССЭ продолжала оставаться повышенной до $37,10 \pm 1,25\%$, ($p < 0,001$). Мексидол способствовал ее снижению до $32,63 \pm 1,22\%$, не отличаясь от значений здоровых лиц ($30,12 \pm 1,43\%$), что подтверждает его мембраностабилизирующий эффект.

Показатель проницаемости мембран эритроцитов (ПМЭ) при ангинах изучался другими методами [12]. После исчезновения клинической картины болезни сохраняются нарушения ПМЭ. Авторы рекомендуют наблюдение за больными и проведение дополнительного лечения для коррекции обнаруженных сдвигов и предотвращения развития осложнений.

Продукты ПОЛ наряду с ЦИК вызывают нарушение проницаемости мембран вплоть до их разрыва. В результате появляются вещества пептидной природы. Из них наибольший интерес представляют МСМ. Содержание пептидов в норме незначительно и строго контролируется организмом. Общеизвестно значение МСМ как интегрального показателя синдрома ЭИ. Накопление МСМ происходит при усилении белкового катаболизма, активации процессов ПОЛ, повышении ЦИК, а

также при нарушении функции органов и систем, участвующих в их выведении. Изучено содержания в плазме крови МСМ при длине волны 254 нм и 280 нм. Выявлено, что в начале заболевания их уровень повышался до $0,305 \pm 0,028$ у.е. и $0,301 \pm 0,014$ у.е. соответственно. После базисной терапии МСМ (λ 254 нм) продолжали превышать показатели здоровых ($0,218 \pm 0,005$ у.е.) и составили $0,255 \pm 0,011$ у.е., ($p < 0,01$). Повышенный уровень МСМ свидетельствует о сохранении эндотоксемии к моменту клинического выздоровления больных. Аналогичные результаты МСМ при ангинах получены другими авторами [13]. Проведение терапии мексидолом нормализовало МСМ (λ 254 нм) и составило $0,221 \pm 0,001$ у.е. ($p < 0,01$). Иная динамика наблюдалась у МСМ (λ 280 нм). В период клинического выздоровления как на фоне базисной терапии, так и после применения мексидола, содержание МСМ (λ 280 нм) становилось равным контролю — $0,273 \pm 0,021$ и $0,261 \pm 0,010$ у.е. соответственно (здоровые — $0,255 \pm 0,004$; $p > 0,05$) (табл. 2). Таким образом, на фоне применения мексидола происходит нормализация содержания МСМ (λ 254 нм), что свидетельствует об уменьшении интоксикационного синдрома при ПА.

Исследовать ЭИ помогают АТ. Альбумин — белок, обладающий детоксикационными свойствами, выполняет пластические и транспортные функции. У практически здоровых лиц он связывает некоторое количество продуктов ПОЛ. Таким образом, его можно рассматривать как один из АО факторов, лимитирующий перекисные процессы [8]. Уровень ОКА при ПА не отличался от показателей здоровых. Мексидол также не изменил данный показатель. Однако транспортная функция альбумина зависит не столько от его уровня в плазме крови, сколько от его структурных характеристик (т. е. способности связывать токсины), определяемых по ЭКА, которая отражает концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров. При изучении ЭКА в первые 3 — 4 дня болезни выявлено, что она была сниженной — $39,80 \pm 1,23$ г/л. К 10 — 12 дню заболевания этот показатель сохранялся на низком уровне — $39,35 \pm 1,07$ г/л ($p < 0,001$). ССА как в начале, так и в конце наблюдения имела аналогичную динамику и составила $91,07 \pm 1,07$ и $90,09 \pm 1,12\%$ соответственно ($p < 0,001$), что свидетельствует о дефиците детоксикационных возможностей. Использование мексидола приводило к повышению ЭКА ($42,35 \pm 1,03$ г/л; $p < 0,05$) и ССА до $96,73 \pm 0,90\%$ ($p < 0,001$), но не достигало значений здоровых ($p < 0,05$). ИТ в первые 3 — 4 дня болезни был в 10 раз выше, чем у здоровых — $0,10 \pm 0,03$ ($p < 0,01$). После проведения базисной терапии его значения оставались высокими — $0,11 \pm 0,03$ ($p < 0,001$). Мексидол приводил к снижению ИТ до $0,03 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), однако он оставался выше, чем у здоровых лиц (табл. 3).

Таблица 3

Динамика альбуминового теста на фоне различных методов терапии ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (n = 30)	3-4 дни болезни (n = 70)	Группа сравнения (n = 35)	Основная группа (n = 35)	p_1	p_2
ОКА, г/л	$45,80 \pm 1,02$	$43,70 \pm 1,07$	$43,68 \pm 2,13$	$43,78 \pm 1,19$	$> 0,05$	$> 0,05$
ЭКА, г/л	$45,15 \pm 0,96$	$39,80 \pm 1,23$	$39,35 \pm 1,07$	$42,35 \pm 1,03$	$< 0,001$	$< 0,05$
ССА, %	$98,58 \pm 0,23$	$91,07 \pm 1,07$	$90,09 \pm 1,12$	$96,73 \pm 0,90$	$< 0,001$	$< 0,001$
ИТ	$0,01 \pm 0,002$	$0,10 \pm 0,030$	$0,11 \pm 0,030$	$0,03 \pm 0,01$	$< 0,001$	$< 0,05$

О важности изучения АТ при ангинах показано в работе [14]. Авторами получены иные результаты некоторых показателей — снижение ОКА и повышение ССА. Результаты исследований ЭКА согласуются с нашими данными. Отсутствие нормализации ЭКА в период реконвалесценции, по мнению авторов, требует дальнейшего изучения и свидетельствует о существенных и длительных изменениях антибактериальной защиты у больных ангиной при клиническом выздоровлении. Следовательно, мониторинг АТ позволяет контролировать динамику ЭИ, оценить эффективность и продолжительность дезинтоксикационной терапии.

Таким образом, эндотоксикоз при ПА носит многофакторный характер. Заболевание сопровождается развитием выраженных явлений ЭИ на фоне снижения детоксикационных свойств альбумина. Важную роль в патогенезе ПА стрептококковой этиологии играет активация процессов ПОЛ и снижение АОЗ, которые являются одним из звеньев формирования интоксикационного синдрома. К моменту клинического выздоровления не происходит нормализации изучаемых показателей гомеостаза. О незавершенности патологического процесса свидетельствует отсутствие нормализации МСМ (λ 254 нм), ЦИК, МДА, КП и КЭ, ССЭ, АТ. Отсутствие стойкой положительной динамики метаболических сдвигов на фоне базисной терапии является неблагоприятным прогностическим признаком и может свидетельствовать об угрозе развития тонзиллогенной патологии, рецидивов заболевания и хронизации процесса, что требует разработки новых подходов к лечению ПА. Исследования ПОЛ и АОЗ

способствуют раннему выявлению метаболических нарушений в этой системе и обосновывают использование средств, обладающих АО активностью. Мексидол, применяемый в комплексной терапии ПА, уменьшает степень выраженности ЭИ и повышает АОЗ организма, что свидетельствует об его эффективности и определяет перспективность применения.

Таким образом, ПА сопровождаются развитием выраженного синдрома ЭИ, который носит многофакторный характер и сопровождается увеличением МДА, мелких ЦИК, ССЭ, МСМ, ИТ, снижением АОЗ организма (каталазы плазмы и эритроцитов), ЭКА, ССА. Наличие большинства из этих факторов в организме играет большую роль в патогенезе заболевания. Динамика показателей ЭИ находится в определенной зависимости от периода болезни с максимумом выраженности в разгар заболевания. К периоду ранней реконвалесценции не происходит нормализации изучаемых показателей гомеостаза, что обосновывает назначение средств с АО и мембраностабилизирующим механизмом действия. Использование препарата с АО активностью — мексидола способствует уменьшению степени выраженности ЭИ, о чем свидетельствуют нормализация МСМ (λ 254 нм), КЭ, ССЭ, снижение МДА, ЦИК, ИТ, повышение ЭКА, ССА, активности КП, что подтверждает его дезинтоксикационный, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект. Включение этого препарата в комплексное лечение больных ПА следует считать целесообразным, и он может быть рекомендован к применению в практическом здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альба Д.Л. Патологические аспекты эндогенной интоксикации у детей в острую фазу при инфекционных заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саранск, 1998. — 19 с.
2. Беляков В.Д. «Сюрпризы» стрептококковой инфекции // Вестник РАМН. — 1996. — №11. — С. 7-9.
3. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. (ред.). Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. — М.: ГЭОТАР, 1998. — 440 с.
4. Еровиченков А.А., Садовская Г.В., Пак С.Г. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у больных с различными формами рожи в динамике болезни // Тер. арх. — 2001. — №11. — С. 73-75.
5. Кузнецов В.Н., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. и др. Патогенетическое значение процессов свободнорадикального окисления биомембран при некоторых инфекционных заболеваниях // Узловые вопросы борьбы с инфекцией: Материалы Рос. науч.-практ. конф. — СПб.: ВМедА, 2004. — С. 138.
6. Кулапина О.И., Киричук В.Ф., Зайцева И.А. и др. Показатель проницаемости мембран эритроцитов при тонзиллярной патологии // Клин. лаб. диагн. — 2006. — №6. — С. 53-55.
7. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Огарков П.И. и др. Ангина: указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах РФ. — СПб.: ВМедА, 1999. — 60 с.
8. Ляшенко Ю.И. Ангина // Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. — Изд. 3-е. — СПб.: Фолиант, 2003. — С. 146-155.
9. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. — 2000. — №4. — С. 3-14.
10. Мельник Г.В., Жукова Л.И., Тарасова Л.С. Показатели каталазы эритроцитов и связывающей способности альбуминов сыворотки крови в оценке тяжести, прогноза течения и эффективности лечения дифтерии // Инфекционные болезни. — 2005. — Т. 3, №2. — С. 37-40.
11. Нагоева М.Х. Молекулы средней массы плазмы крови для оценки синдрома эндогенной интоксикации при ангине и их коррекция // Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных болезней: Тез. докл. VII Российского съезда инфекционистов. — Н. Новгород, 2006. — С. 230-231.
12. Нагоева М.Х. Состояние перекисного окисления липидов у больных ангиной // Естествознание и гуманизм. Современный мир, природа и человек: Сб. науч. тр. — Томск, 2007. — Т. 4, № 2. — С. 57.
13. Пак С.Г. Инфекционные болезни: взгляд через призму времени (Актовая речь). — М.: Издание ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, 2005. — 44 с.
14. Ushiyama M., Michara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test Analut Biochem // Arch. Immunol and Ther.exp. — 1998. — Vol. 86, №1. — P. 271-278.

Адрес для переписки: Вера Федоровна Павелкина — зав. кафедрой инфекционных болезней медицинского института ГОУВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», к. м. н., доцент. Рабочий адрес: 430032, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова д. 26 а, кафедра инфекционных болезней. Телефон рабочий: 8(834-2) 55-16-63. Телефон мобильный: 8-906-379-56-41. Факс: (8342) 32-19-83; Факс: (8342) 55-37-37. E-mail: Pavelkina@rambler.ru

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К РАЗЛИЧНЫМ ТКАНЯМ ОРГАНИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

У.П. Набиева, А.А. Умарова, Т.У. Арипова, Т.А. Петрова, А.Ш. Ходжаева, Л.В. Каримова
(Институт иммунологии Академии Наук Республики Узбекистан, Ташкент)

Резюме. Длительное персистирование вируса гепатита С часто приводит к нарушениям функционирования иммунной системы, которое проявляется и аутоиммунными нарушениями. Полученные данные позволяют говорить о том, что у больных ХВГС (хроническим вирусным гепатитом С) отмечаются глубокие изменения в клеточном и гуморальном звене иммунной системы, а так же цитокиновом статусе. Кроме того, можно говорить о необходимости тестирования пациентов с ХВГС на наличие у них аутоиммунных проявлений, что позволит своевременно провести необходимую дополнительную диагностику и лечение внепеченочных проявлений.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, иммунные нарушения.

IMMUNOLOGIC DISFUNCTIONS AND ANTIBODY LEVELS TO DIFFERENT BODY TISSUES IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

U.P. Nabieva, A.A. Umarova, T.U. Aripova, T.A. Petrova, A.Sh. Hodgaeva, L.V. Karimova
(Institute of Immunology of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan)

Summary. Long persistence of virus of hepatitis C often leads to infringements of functioning of immune system which is manifested by autoimmune infringements. The obtained data allows to say that in patients with chronicle viral hepatitis C radical changes in cellular and humoral link of immune system, and as well as in cytokine status are marked. Besides, it is possible to say about necessity of testing of patients with chronicle viral hepatitis C on presence of autoimmune displays them that will allow to carry out in due time necessary additional diagnostics and treatment of extrahepatic displays.

Key words: chronicle viral hepatitis C, immunologic disfunctions.

У большинства людей, перенесших острый гепатит В и С иммунная система оказывается неспособной элиминировать вирус, что позволяет вирусам длительно реплицироваться в гепатоцитах и ряде других клеток [4,5,6,9]. При этом у больных наблюдается выраженный гуморальный и клеточный иммунный ответ, как на структурные, так и на неструктурные белки вируса. Длительное персистирование вируса гепатита С часто приводит к нарушениям функционирования иммунной системы [6,8,10]. В настоящее время, благодаря бурному развитию молекулярных методов исследования, доказана внепеченочная репликация вируса гепатита С: в мононуклеарах, в В-лимфоцитах, в клетках костного мозга и др. вследствие чего организм начинает реагировать на собственные клетки и ткани как на чужеродные и начинает вырабатывать против них антитела [1,7].

Целью данной работы явилось изучение межклеточных взаимосвязей, а также определение титра антител к тканевым антигенам (печени, щитовидной железы, синовиальной оболочки суставов, кишечника, поджелудочной железы, почек) у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС).

Материалы и методы

Было обследовано 68 больных с ХВГС. Средний возраст больных составил 41,3±2,6 года, с продолжительностью заболевания от 5 до 10 лет. Среди них: 45,3% мужчин и 54,7% женщин; средний возраст — 35,3±1,9 лет. Для верификации диагноза у больных ХВГС определяли маркерный профиль вирусов гепатита С — (анти-НСV IgG, IgM) в крови методом ИФА, а также РНК ВГС с помощью метода ПЦР.

Определение субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD20, CD25, CD95) проводили с помощью моноклональных антител к соответствующим кластерам дифференцировки (производство Москва, Россия). Уровень сывороточных иммуноглобулинов основных классов IgG, IgA, IgM определяли методом радиальной иммунодиффузии в полиакриламидном геле по Манчини. Концентрацию TNF-α и IL-10 определяли в ИФА-тесте (производство ВЕКТОР-БЕСТ, Новосибирск, Россия).

Титр антител определяли с помощью титрования в плашках Тарасаки в разведении 1:2 и выше. Определение уровня антител проводилось серологическим методом (РПГА) к тканевым антигенам, приготовленных из тка-

ней печени, почек, тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы, щитовидной железы и синовиальной оболочки суставов. За диагностический порог был принят титр 1:16.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований нами были получены следующие результаты. Изучение клеточного звена иммунной системы выявило, у что у подавляющего количества обследованных больных (94%) отмечается значимое ($p < 0,001$) снижение количества Т-лимфоцитов в 1,6 раза по сравнению со здоровыми лицами. Определение иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов выявило следующие результаты. На фоне достоверного ($p < 0,001$) снижения относительного количества CD4 (28,5±3,2% — больные, 34,8±3,2% — здоровые), отмечается значимая ($p < 0,001$) активация Т-цитотоксических лимфоцитов в 1,4 раза по сравнению с группой контроля. Аналогичная активация популяции естественных киллеров зарегистрирована в группе больных ХВГС. Кроме этого отмечена тенденция к увеличению лимфоцитов с рецепторами к IL-2 и фактору апоптоза. Выявлено, что у хронически ВГС-инфицированных пациентов отмечается повышение уровня TNF-α и IL-10. Что касается гуморального звена иммунной системы, то надо отметить, у больных ХВГС наблюдается гиперпродукция JgA.

У обследованных больных выработка антител к тканевым антигенам печени наблюдалась только в 42,3% случаев. Наиболее высокие титры антител были отмечены против клеток поджелудочной и щитовидной желез (73% и 54% случаев соответственно). Причем, в 25% случаев эти титры превышали диагностический порог в 8-16 раз. Кроме того следует отметить, что примерно у половины (43% случаев) всех больных с хроническим вирусным гепатитом С, титры антител к тканевым антигенам поджелудочной железы были наиболее высокими и превышали диагностический порог в 8-16 раз. У ряда больных были обнаружены антитела к тканевым антигенам тонкого кишечника (17% случаев) и синовиальной оболочке суставов (34%). Показатели уровня антител к тканевым антигенам толстого кишечника у всех обследованных больных с ХВГС были в пределах нормы.

Если же говорить о средних значениях титров антител, то у обследованных больных средний титр антител к тканевым антигенам тканей печени составил —

70,1±14,3; почек — 45,3±37,7; тонкого кишечника — 44,5±14,4; поджелудочной железы — 124,5±16,8; щитовидной железы — 54,4±9,4; и синовиальной оболочки суставов — 50,6±9,6.

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о том, что у больных ХВГС отмечаются глубокие изменения в клеточном и гуморальном звене иммунной системы, а так же цитокиновом статусе. Выявленные

нарушения в работе системы иммунитета по-видимому и обуславливают стойкую хронизацию инфекционного процесса, отражая наибольшую степень ослабления противовирусной защиты. Кроме этого отмечены и внепеченочные проявления, выражающиеся в аутоиммунных сдвигах, приводящие к развитию аутоагрессии к тканевым структурам, которые проявляются в нарушениях функционирования этих органов и систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронического гепатита В (ХГ-В) и С (ХГ-С) // Новое направление в гепатологии: Тез. междунар. Фальк Симпозиума № 92. — СПб., 1996. — С. 28.
2. Бондаренко А.Л. Клинико-иммунологический и генетический анализ ГВ // Эпидемиол. и инф. болезни. — 1999. — № 1. — С. 42-46.
3. Буеров А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатолог. и колопроктологии. — 1998. — № 5. — С. 18-21.
4. Гендон Ю.З. Проблемы гепатита В и программа ВОЗ борьбы с этой инфекцией // Успехи гепатологии. — Рига, 1990. — Вып. 15. — С. 4-15.
5. Горбаков В.В. Хронические вирусные гепатиты. // Новый мед. журн. — 1996. — № 5-6. — С. 24-27.
6. Доценко М.Л. Закономерности циркуляции и клиническое значение маркеров аутоиммунитета при различных хронических формах вирусных гепатитов В,С и дельта. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1992. — 21 с.
7. Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М. Вирусные гепатиты. — М.: Медицина, 1986. — С. 255-256.
8. Cacciola T., Pollicino T., Squadrito G., et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease // New Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 341. — P. 22-26.
9. Estaban J., Comer J., Martell M. Hepatitis C. // Viral Hepatitis / Ed. R. Willson. — Markel Decker, 1997. — P.174-216.
10. Janeway C.A., Travers P. Immunobiology. The immun system in Health and Disease // Current biology Limited/Carland Publishing Inc., 1997.

Адрес для переписки: 700060, Узбекистан, Ташкент, ул Я. Гулямова, 74; тел. (9987) 2335922; e-mail: inf-ledi@mail.ru
Набиева Умида Пулатджановна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммуноцитоксинов Института иммунологии АН РУз

© ВЕРЕВЩИКОВ В.К., БОРЗУНОВ В.М. — 2008

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

V.K. Verevshchikov, V.M. Borzunov
(Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург)

Резюме. На основании комплексных клиничко-лабораторных исследований представлены основные клинические симптомы терминальной стадии ВИЧ-инфекции, изучена структура и частота оппортунистических заболеваний. Продолжающееся потребление инъекционных наркотических средств, не обращение за медицинской помощью и, как следствие, позднее начало антиретровирусной терапии, обуславливает неуклонное прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции с быстрым летальным исходом.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции.

CLINICAL FEATURE OF THE TERMINAL STAGE OF HIV-INFECTION WITH THE LETHAL OUTCOME

V.K. Verevshchikov, V.M. Borzunov
(Urals State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia)

Summary. On the grounds of the complex clinic-laboratory studies the clinical symptoms of terminal stage of HIV-infections are presented. Last ing consumption of injection narcotics, not addressing for the medical aid and, as result, later beginning antiretroviral treatment, cause progressing of HIV-infection with the rapid lethal outcome.

Key words: HIV-infection, opportunistic disease.

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России остается достаточно напряженной [4]. Сохраняются высокие темпы инфицирования ВИЧ, ежегодно возрастает количество вовлеченных в болезнь женщин фертильного возраста, медленно и неоднозначно разрешаются определенные проблемы в проведении высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), особенно у лиц, продолжающих потребление инъекционных наркотических средств (ПИН) [3].

Вместе с тем клиническая картина ВИЧ-инфекции на продвинутых стадиях (IVA-B и V-СПИД по классификации В.И. Покровского с соавт., 2001) ввиду обширного спектра оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований многообразна, что к вызывает трудности в своевременной и правильной диагностике заболевания, наиболее характерным для первичного звена медицинской помощи (участковые терапевты, врачи общей практики, служба скорой медицинской помощи). В отечественной литературе имеются работы, описывающие клиничко-лабораторные проявления ВИЧ-инфекции на стадии первичных проявлений (II A-B) [2], тогда как стадия вторичных забо-

леваний представлена еще недостаточно [5], особенно в категории пациентов с поздними сроками постановки истинного диагноза от момента возможного инфицирования. В связи с несвоевременным обращением ВИЧ-инфицированных за квалифицированной и адекватной медицинской помощью, поздним началом ВААРТ, прогноз в отношении не только сохранности функций по самообслуживанию, но и жизни у данных больных чаще всего неблагоприятный.

Цель исследования — проанализировать спектр вторичных инфекционных поражений и выявить закономерности клинических проявлений ВИЧ-инфекции на терминальной стадии, завершившейся летальным исходом у стационарных больных.

Материалы и методы

Клинический, лабораторно-инструментальный мониторинг и протоколы патологоанатомических вскрытий 128 больных ВИЧ-инфекцией в IV-V стадиях, госпитализированных в клинику инфекционных болезней УГМА. Диагноз ВИЧ-инфекции и вторичных заболева-

ний верифицировался положительными результатами в соответствующих ИФА, ПЦР, бактериологических исследованиях биологических субстратов больных.

Среди больных преобладали мужчины — 85,3%, женщины составили 14,7%. Подавляющее большинство было представлено лицами трудоспособного возраста (21-35 лет) — 88,2%. По данным эпидемиологического анамнеза у 82,4% был хотя бы единичный эпизод внутривенного введения наркотиков, либо больные продолжали употреблять психоактивные вещества на момент госпитализации, у 5,9% прослеживался возможный половой путь передачи (промискуитет), так же в 5,9% случаев были сведения об оперативных вмешательствах, в 2,9% — выполнение стоматологических пособий. Ранее диагностируемую ВИЧ-инфекцию имели только 55,9% больных: в сроке до 1 года 17,6%, от 1 до 3 лет — 11,8%, от 3 до 5 лет — 17,6%, от 5 до 10 лет — 2,9%, более 10 лет — 2,9%. В остальных случаях (44,1%) диагноз был поставлен впервые в стационаре. В 47,1% регистрировалась IV стадия болезни, в остальных случаях — стадия СПИДа. В 42,2% случаев больные были доставлены в стационар бригадами скорой медицинской помощи, причем в подавляющем большинстве (92,3%) в направительных диагнозах не было упоминания о ВИЧ-инфекции.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 и Biostat [1].

Результаты и обсуждение

Среди сопутствующих заболеваний отмечались: хронические вирусные гепатиты (76,5%), среди которых ХВГВ+С составил 64,7%, ХВГВ — 5,9%, ХВГС — 2,9%, ХВГВ+С+D — 2,9%; язвенная болезнь желудка и ДПК — 8,8%, хронический панкреатит — 41,2%, хронический холецистит — 8,8%, хронический гастрит — 11,8%, гипертоническая болезнь — 2,9%, острая дизентерия Флекснера — 2,9%.

Структура оппортунистических инфекций была представлена: атипичным микобактериозом (32,4%), туберкулезом лёгких (21,8%), генерализованным туберкулезом (5,9%), генерализованным кандидозом (24,8%), кандидозом слизистых (8,9%), пневмоцистной пневмонией (11,8%), цитомегаловирусной инфекцией (9,3%), токсоплазмозом (6,9%), хроническим лимфолейкозом (5,9%), лимфомой головного мозга (2,9%).

В клинической картине наблюдалось развитие и дальнейшее нарастание симптомов общей интоксикации: общая слабость (55,9%), диффузная головная боль (32,4%), повышенная утомляемость (5,9%), нарушение ритма сна (5,9%). Повышение температуры тела регистрировалось у 85,3% больных. Из диспепсических жалоб отмечались: снижение аппетита (23,5%), тошнота периодического или постоянного характера (29,4%), рвота (26,5%), кашицеобразный стул до 2-3 раз в сутки (20,6%). Наблюдались болевой синдром и/или чувство тяжести или дискомфорта в правом подреберье или эпигастриальной области (64,7%). Суставные и мышеч-

ные боли беспокоили 17,6% больных, потеря массы тела отмечалась в процессе нахождения в стационаре у 25,7%. Желтушность кожи и видимых слизистых оболочек отмечалась в 32,4% случаев и развивалась за время нахождения в стационаре еще в 41,2%, полиморфная сыпь регистрировалась у 29,4% больных, проявления геморрагического синдрома различной степени выраженности — у 14,7% с последующим прогрессированием в 20,6%, периферические отеки выявлялись в 26,5% случаев. Генерализованная лимфаденопатия отмечалась только в 38,2%. При осмотре больных выявлялись гепатомегалия (91,2%) и спленомегалия (5,9%). Кашель при поступлении отмечали 32,4% больных с последующим увеличением встречаемости данного симптома до 38,2%. Менингеальные симптомы определялись в 52,9%, очаговые неврологические расстройства — 14,7%. Усугубление степени нарушения сознания отмечалось у 82,4% больных (без учета агональной стадии), причём при поступлении данный синдром регистрировался только в 23,5% с последующим нарастанием к финалу патологического процесса.

В 73,3% случаев наблюдалось развитие анемии, в 44,4% — тромбоцитопении. У всех наблюдаемых больных отмечались лейкопения и лимфопения в соответствии со стадией ВИЧ-инфекции по классификации CDC, причем в 62,2% — инверсия иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 не только за счет снижения лимфоцитов с хелперным фенотипом, но и увеличения в процентном отношении цитотоксических клеток.

У 57,8% больных выявлялось умеренное повышение активности АсАТ, в 37,8% — АлАТ. Изменения на электрокардиограммах имели 84,4% ВИЧ-инфицированных, преимущественно в виде дистрофических и дисметаболических изменений в миокарде (34,4%), блокады правой ножки пучка Гиса (26,7%), нарушений внутрипредсердной и внутрижелудочковой проводимости (22,4%).

Продолжительность госпитализации составила от 1 до 52 дней, в среднем $12,9 \pm 1,1$ сут. В 76,5% случаев больные находились в отделении реанимации для оказания интенсивной терапии и реанимационного пособия вплоть до наступления летального исхода.

Таким образом, на догоспитальном этапе диагноз ВИЧ-инфекции был определен чуть более в половине случаев (55,9%), что свидетельствует о недостаточной осведомленности врачей первичного звена в вопросах клиники и диагностики заболевания. В структуре путей инфицирования по-прежнему отмечается преобладание потребителей инъекционных наркотических средств. ВИЧ-инфекция в группе инъекционных наркотовыпотребителей протекает скоротечно, и при продолжающемся введении психоактивных веществ и отсутствии ВААРТ средняя продолжительность жизни с момента возможного инфицирования составляет 4,1 года. В спектре вторичных инфекционных заболеваний доминируют микобактериозы, вызванные как атипичными, так и типичными штаммами, причем их прижизненная диагностика позволила подтвердить диагноз только у 60% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
2. Кравченко А.В., Мирошниченко А.В., Канестри В.Г. и др. ВИЧ-инфекция на стадии первичных проявлений: особенности клинической картины и диагностики. // Инфекционные болезни. — 2005. — том 3, №3. — С. 18-22.
3. Кравченко А.В., Юрин О.Г. Антиретровирусная терапия в России: новые лекарственные средства и мониторинг эффективности. // Матер. Второй Конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. — М., 2008. — С. 76.

4. Онищенко Г.Г. Достижения в противодействии эпидемии ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. // Доклад на Второй Конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. — М., 2008.
5. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. и др. Вторичные заболевания у больных тяжелыми формами ВИЧ-инфекции и перспективы их диагностики и лечения. // Матер. Второй Конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии. — М., 2008. — С. 77.

ПАРАДОНТАЛЬНЫЕ КАРМАНЫ КАК БИОТОПЫ НАКОПЛЕНИЯ И ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ *HELICOBACTER PYLORI*

Р.Э. Чобанов, Р.М. Мамедов
(Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан)

Резюме. Проведенные исследования показывают, что полость рта является не только органом по транзиту *H. pylori* из внешней среды в желудочно-кишечный тракт, но и средой накопления и жизнедеятельности бактерии. Особенно благоприятные условия создаются в пародонтальных карманах, в которых качественные и количественные показатели *H. pylori* достигают высоких значений. Наряду с этим, *H. pylori* играет важную роль в отягощении течения хронического пародонтита. В связи с этим при лечении воспалительных процессов в пародонте необходимо использовать антибактериальные средства, высокоактивные как в отношении пародонтопатогенных микроорганизмов, так и *H. pylori*.

Ключевые слова: *H. pylori*, парадонтальные карманы, биотопы.

THE PERIODONTAL POCKETS AS BIOTOPES FOR ACCUMULATION AND ACTION OF *HELICOBACTER PYLORI*

R.A. Chobanov, R.M. Mamedov
(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. The performed investigations show that oral cavity is organ for transmission of *H. pylori* to the stomach-intestine tract, and also is environment for accumulation and action of bacterium. More favourable environment is formed within periodontal pocket where the indications of *H. pylori* reach high level. In spite of it *H. pylori* plays important role in the development of chronic periodontitis, and because of this it is important to use antibacterial remedies with high activity during treatment of periodontitis against both microorganisms of periodontal pockets and *H. pylori*.

Key words: *H. pylori*, periodontal pockets, biotopes.

Долгое время полость рта рассматривался как орган, через который происходит транзит *H. pylori* из внешней среды в желудок и двенадцатиперстную кишку, являющихся средой обитания бактерии. Полость рта как среда обитания *H. pylori* исключалась, так как считалось, что в ней отсутствуют микроаэрофильные условия, необходимые для жизнедеятельности этой бактерии [6,8, 11,12]. Исследования последних лет свидетельствуют о частом нахождении *H. pylori* в различных биотопах полости рта, особенно в парадонтальных карманах, наличие в которых необходимых для жизнедеятельности бактерии микроаэрофильных условий вполне допустимо. На основании этого признается этиопатогенетическая роль *H. pylori* при воспалительных заболеваниях пародонта (ВЗП) в их хронизации и снижении эффективности консервативного лечения [1,2,7,9]. Эрадикация *H. pylori* из полости рта во многом ускоряет процесс выздоровления больных с ВЗП, повышает результативность их лечения [5,13]. Однако остается спорным вопрос о способности *H. pylori* вызывать поражения органов полости рта и в частности, пародонта, так как до сих пор нет убедительных доказательств ни в одной из проведенных исследований [3,10].

ВЗП до сих пор являются наиболее массовой, повсеместной заболеваемостью населения, они серьезно отражаются на его здоровье, снижают трудоспособность и качество жизни. Наряду с этим, из года в год снижается эффективность консервативного лечения ВЗП. Поэтому достоверная оценка *H. pylori* как отягчающегося этиопатогенетического фактора ВЗП и обусловленное этим проведение эрадикационной терапии приобретает актуальное значение [3,4,10,13]. В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка парадонтальных карманов как биотопов накопления и жизнедеятельности *H. pylori*.

Материалы и методы

Наблюдали 38 пациентов с острым и 87 пациентов с хроническим пародонтитом. Диагноз ставили на основании осмотра полости рта, клинической симптоматики, наличия и глубины парадонтальных карманов. Исследования парадонтальных

карманов на высеваемость *H. pylori* провели бактериологическим культуральным методом по следующей схеме: транспортная среда — селективная среда — газогенераторный пакет (микроаэрофильные условия, рН= 6,5 -8,4) культивирования в термостате при 37°C выход культур на 5 сутки > дифференциация *H. pylori* и подсчет колониеобразующих элементов (КОЕ/см²). Материал из парадонтальных карманов брали стерильными плотными, тонко накрученными ватными тампонами, которые сразу помещали в транспортные среды. Всего исследовали 161 пробу биоматериала, из них 87 проб из парадонтальных карманов: глубиной до 3 мм — 27 проб глубиной 3-5 мм — 31 проба и глубиной 6 мм — 29 проб. Контролем служили 36 проб биоматериалов, взятых у лиц со здоровой полостью рта.

Результаты и обсуждение

В общей сложности высеваемость *H. pylori* наблюдалась в 102 из 161 исследованных бактериологических биопробах. Рост колоний составил в среднем 95,5±6,8 КОЕ/см². В разных группах пациентов качественные и количественные показатели высеваемости *H. pylori* существенно различались (табл. 1).

Частая высеваемость *H. pylori* из полости рта как среди пациентов с ВЗП, так и здоровых лиц подчеркивает, прежде всего, важную транзитную роль этого органа в перемещении бактерии из внешней среды в желудочно-кишечный тракт. Скорее всего, при остром пародонтите этиопатогенетическая значимость *H. pylori* не существенная, так как высеваемость бактерии была почти такой же, как и в контрольной группе — 47,4±8,2 и 33,3±8,0% проб ($\chi^2 = 1,51; P > 0,05$) при интенсивности высеваемости 14,6±3,3 и 7,9±1,8 КОЕ/см² ($t=2,29; p < 0,05$). Надо отметить, что при остром пародонтите парадонтальные карманы начинают только формиро-

Таблица 1

Качественные и количественные показатели высеваемости *H. pylori* из проб биоматериалов, взятых в разных группах пациентов

Группы пациентов	Число исследованных проб	Число положительных проб		КОЕ /см ²
		абс.	%	
Острый пародонтит	38	18	47,4 ± 8,2	14,6 ± 2,3
Хронический пародонтит	87	72	82,8 ± 4,1	1303 ± 7,6
Контроль	36	12	33,3 ± 8,0	7,9 ± 1,8
Всего	161	102	63,4 ± 3,8	95,5 ± 6,8

Таблица 2
 Качественные и количественные показатели высеваемости *H. pylori* в пробах биоматериалов, взятых из пародонтальных карманов разной глубины

Глубина пародонтальных карманов	Число исследованных проб	Число положительных проб		КОЕ /см ²
		абс.	%	
3 мм	27	15	5,6 ± 9,7	23,8 ± 3,8
3 — 5 мм	31	28	90,3 ± 5,4	86,2 ± 6,4
≥ 6 мм	29	29	100,0 ± 0,0	227,3 ± 12,5
Всего	87	72	82,8 ± 4,1	130,3 ± 7,6

ваться, их глубина еще не значительная и, по всей видимости, они не могут служить в качестве биотопа накопления и активизации жизнедеятельности *H. pylori*.

Совершенно иная картина складывается при хроническом пародонтите, который протекает при наличии пародонтальных карманов достаточной глубины. В пародонтальных карманах, заполненных, как правило, гнойными выделениями, создаются более благоприятные условия для накопления и жизнедеятельности *H. pylori*, в частности, микроаэрофильная среда, соответствующая кислотность и температура. Не случайно, качественные и количественные показатели высеваемости *H. pylori* из пародонтальных карманов оказались очень высокими — соответственно 82,8 ± 4,1% ($\chi^2 = 16,43$; $p < 0,01$) и 130,3 ± 7,6 КОЕ/см² ($t = 14,57$; $p < 0,001$). При этом, чем больше глубина пародонтальных карманов, тем выше эти показатели (табл. 2).

Из пародонтальных карманов глубиной до 3 мм высеваемость *H. pylori* не столь высокая и составляет 55,6 ± 9,7% при интенсивности 23,8 ± 3,8 КОЕ/см². Она существенно возрастает из пародонтальных карманов гл-

биной 3-5 мм — соответственно 90,3 ± 5,4% ($\chi^2 = 9,09$; $p < 0,01$) и 86,2 ± 6,4 КОЕ/см² ($t = 6,49$; $p < 0,001$). Максимальная же высеваемость *H. pylori* происходит из пародонтальных карманов глубиной 6 мм и более (100%), интенсивность которой достигает 227,3 ± 12,5 КОЕ/см² ($t = 10,05$; $p < 0,001$). По всей вероятности, в более глубоких пародонтальных карманах создаются благоприятные условия для жизнедеятельности *H. pylori*. Следует добавить,

что среди пациентов с хроническим пародонтитом, глубина пародонтальных карманов у которых превышала 6 мм, заболевание во всех случаях носило вялотекущий, продолжительный характер, с периодическими обострениями и неоднократно подвергалось безуспешному лечению, т.е. роль *H. pylori* в хронизации воспалительного процесса в пародонте очевидна.

Приведенные результаты показывают, что полость рта является не только органом по транзиту *H. pylori* из внешней среды в желудочно-кишечный тракт, но и средой накопления и жизнедеятельности бактерии. Особенно благоприятные условия создаются в пародонтальных карманах, в которых качественные и количественные показатели *H. pylori* достигают высоких значений. Наряду с этим, *H. pylori* играет важную роль в отягощении течения хронического пародонтита. В связи с этим при лечении воспалительных процессов в пародонте необходимо использовать антибактериальные средства, высокоактивные как в отношении пародонтопатогенных микроорганизмов, так и *H. pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко А.В., Линовицкая О.В. Роль микробных ассоциаций и *H. pylori* в развитии генерализованного пародонтита // Сов. стоматол. — 2000. — №3. — С. 40-42.
2. Елизарова В.М., Горелов А.В., Таболова Е.Н., Скатова Е. Н. *H. pylori* — ассоциированная патология полости рта у детей (клинико-лабораторное исследование) // Стоматол. — 2006. — №5. — С. 64-68.
3. Орехова Л.Ю., Нейзберг Д.М., Левин М.Я., Стюф Я.В. Клинико-иммунологические и микробиологические параллели в течении хронического генерализованного пародонтита и язвенной болезни желудка // Стоматол. — 2006. — №6. — С. 22-25.
4. Уразова Р.З. Новые принципы лечения воспалительных заболеваний слизистой полости рта и тканей пародонта у детей гастроэзофагеальной патологией, ассоциированных с *H. pylori* // Новое в стоматологии. — 2001. — №9. — С. 21-25.
5. Уразова Р.З. Лечение воспалительных заболеваний пародонта у детей, инфицированных *H. pylori* // Казан. мед. журнал. — 2006 — №3. — С. 208-209.
6. Цимбалистов А.В., Робакидзе Н.С. Влияние стоматологического статуса больных язвенной болезнью на инфицированность полости рта и слизистой оболочки желудка *H. pylori* // Институт стоматологии. — 2000. — №1. — С.16-18.
7. Щардо П., Тугнаит А., Щассан Ф. *H. pylori* инфекция и эндодантальная жара // Эур. — 2005. — В.37. — С. 44-46.
8. Karczewska E., Konturek J.E., Konturek P.C. et al Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by *H. pylori* // Dig.Dis.Sci.-2002. — Vol.47. №5. — P.978-986.
9. Kim N., Lim S.H., Lee K.H., et al. Helicobacter pylori in dental plaque and saliva // Korean J. Intern.Med. — 2000 — Vol.15. № 3. — P.187-194.
10. Nguyen A.M., Graham D.Y., Zaatari F.A. *H. pylori* in the oral cavity. A critical review of the literature // Oral. Surg. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod. — 2005. — №6. — P.705-708.
11. Okuda K., Ishihara K., Miara T. et al *H. pylori* may have only a transient presence in the oral cavity and on the surface of oral cancer // Microbiol. Immunol. — 2000. — №5. — P. 385-388.
12. Song Q., Haller B., Ulrich D.A., et al. Quantitation of *H. pylori* in dental plaque samples by competitive polymerase chain reaction // J. Clin.Pathol. — 2000. Vol. 53. №3. — P.218-222.
13. Sur F.M., Chen S.H., Ho Y.S., et al. It is difficult to eradicate *H. pylori* from dental plaque by triple therapy Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). — 2002. — Vol.65 10. — P.468-473.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ЛОБЗИН Ю.В., ЗАХАРЕНКО С.М. — 2008

АНАЛИЗ ВРАЧЕБНЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ПРИ ВЫБОРЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Ю.В. Лобзин, С.М. Захаренко

(Научно-исследовательский институт детских инфекций;
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург)

Резюме. В опросе, целью которого явилось получение объективной информации о представлениях врачей-инфекционистов об этиологии и лечении острых кишечных инфекций, приняли участие 266 врачей из 72 регионов. В этиологической структуре острых кишечных инфекций, по мнению респондентов, основное место отводится сальмонеллам (32,7%), шигеллам (32,6%) и ротавирусам (14,1%). Наиболее важными критериями выбора антимикробных препаратов являются действие на основных возбудителей (35,5%), проникновение в кишечник (23,1%), хорошая переносимость (20,9%) и личный опыт (11,2%). Основными группами препаратов для лечения ОКИ названы нитрофураны и фторхинолоны. Если при легкой степени тяжести эпизода ОКИ 89,1% опрошенных проводят этиотропную терапию не более 4-5 дней, то при средней степени тяжести 26,3% респондентов, а при тяжелом течении 66,2%, проводят ее 6-10 дней. Комбинации антимикробных препаратов применяют 78,2% респондентов, а смена этиотропного препарата проводится в 83,3% случаев назначений. Одним из путей совершенствования диагностики и лечения острых кишечных инфекций может стать разработка национального стандарта по оказанию помощи этой категории больных.

Ключевые слова: антимикробные препараты, острые кишечные инфекции, врачебные предпочтения.

THE ANALYSIS OF PHYSICIANS'S PREFERENCES IN THE CHOICE OF ANTIMICROBIC PREPARATIONS IN TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

Ju. Lobzin, S.M. Zakharenko

(Scientific and Research Institute for Children's Infections Investigation, St. Petersburg;
Military-Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia)

Summary. There has been conducted a questioning in order to receive the objective information of understanding the physicians-infectionists of etiology and treatment of acute intestinal infections. 266 physicians from 72 regions participated in the questioning.

Key words: antimicrobial preparations, acute intestinal infections, physician's preferences.

Заболееваемость острыми кишечными инфекциями (ОКИ) на протяжении многих лет остается высокой. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в последние годы несмотря на некоторое снижение заболеваемости общего числа случаев ОКИ и острой дизентерии, в 2007 году зарегистрировано на 11,8% больше случаев сальмонеллезов и на 11% острых кишечных инфекций установленной и неустановленной этиологии. А в первые 5 месяцев 2008 года я рост общего числа ОКИ, вызванных установленным возбудителем, продолжался и составил 21,5% [1]. На протяжении последних 20 лет летальность при острых диарейных инфекциях не снижается, а при шигеллезе в конце XX века даже увеличилась [2].

Не вызывает сомнений необходимость адекватной регидратационной терапии в лечении ОКИ [3]. Особенно важным является своевременное восполнение потерь жидкости при секреторных диареях, характеризующихся быстрым развитием дегидратационного синдрома. Несколько иной подход к оценке значимости антимикробной химиотерапии [4]. Основными целями назначения антимикробных препаратов при острых кишечных инфекциях являются: уменьшение выраженности симптомов и общей продолжительности болезни; предупреждение тяжелых (жизнеугрожающих) осложнений и смерти больных; прерывание путей передачи возбудителя (элиминация патогена).

Для многих возбудителей кишечных инфекций, включая вирусы, до настоящего времени не показаны преимущества этиотропной терапии. Имеются клинические и микробиологические доказательства целесообразности антимикробной терапии при инфекциях, вызванных *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae*, *Shigella*

и Salmonella typhi, энтеротоксигенными и энтероинвазивными *Escherichia coli*, в тоже время этиотропная терапия кишечных инфекций, вызванных *Aeromonas*, *Campylobacter jejuni*, Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC), *Yersinia enterocolitica* и при гастроинтестинальных формах сальмонеллеза считается нецелесообразной [5]. Вместе с тем, по мнению Н. Ющука и Л. Бродова (2000) антимикробная химиотерапия показана лишь при четырех диарейных инфекциях — холере, шигеллезе, иерсиниозе и кампилобактериозе, а при пищевых токсикоинфекциях, гастроинтестинальной форме сальмонеллеза, вирусных кишечных инфекциях, носительстве патогенных или условно-патогенных микробов (шигеллы, сальмонеллы и т.д.) антимикробные химиопрепараты вообще противопоказаны [2]. На необходимость исключения рутинного назначения антибиотиков при острой диарее указывает и ряд зарубежных исследователей [6].

Вместе с тем существующая практика назначения антимикробных препаратов при диарее не в полной мере соответствует этим рекомендациям. Так, на основании опросов медицинских работников во Франции установлено, что частнопрактикующие врачи в достаточном числе случаев помимо регидратационной терапии назначают дополнительно различные препараты, в том числе антимикробные средства. По оценке авторов исследования данные назначения в значительной степени выполняются не для повышения эффективности терапии, а для «собственного спокойствия врача» [7, 8, 9, 10].

Принципиальная важность выбора адекватной эмпирической этиотропной терапии при кишечных инфекциях связана с наличием у основных возбудителей ОКИ — шигелл, сальмонелл и патогенных эшерихий —

активных механизмов антимикробной резистентности [11, 12, 13, 14].

Целью настоящего исследования явилось получение объективной информации о представлениях врачей-инфекционистов из различных регионов об этиологии и лечении актуальных острых кишечных инфекций и сведений о реальной практике применения антибиотиков в наиболее типичных клинических ситуациях.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2003–2006 году в Санкт-Петербурге, Смоленске и Рязани. Каждый согласившийся принять участие в опросе самостоятельно заполнял индивидуальную регистрационную карту (ИРК), в которой указывались город, из которого прибыл респондент, специальность, по которой он работает и как давно он закончил медицинский ВУЗ. Далее респонденту предлагалось перечислить наиболее частых возбудителей ОКИ и наиболее важные критерии выбора антимикробных препаратов. Второй раздел ИРК включал вопросы, касающиеся выбора антимикробных препаратов при различной этиологии диарейной инфекции, смены препаратов в процессе лечения и использования комбинации антимикробных средств. В третьем разделе ИРК были собраны вопросы о длительности терапии в зависимости от тяжести переносимого заболевания, критериях завершения антимикробной терапии и применении других лекарственных препаратов в комплексной терапии ОКИ. Всего ИРК содержала 18 вопросов. Вся информация, внесенная в ИРК, вводилась в электронную базу данных и обрабатывалась с помощью компьютерной программы «Pharmacotherapeutical Data Analysis», разработанной на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows 2000, с использованием методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение

В опросе согласились принять участие 266 врачей из 72 городов России, Беларуси и Украины. Большая часть участников опроса закончила ВУЗ более 10 лет назад (230 человек — 87,6%), существенно меньше респондентов закончили ВУЗ менее 5 лет назад — 15 (5,6%) и 5 — 10 лет назад — 18 (6,8%).

На вопрос о наиболее частых возбудителях ОКИ респондентам было предложено назвать не более 3 возбудителей, всего было получено 660 ответов. Наиболее частыми возбудителями ОКИ по мнению опрошенных являются сальмонеллы (32,7%), шигеллы (32,6%) и ротавирусы (14,1%). Существенно реже назывались такие возбудители как энтеровирусы (7,0%), атипичные эшерихии (6,2%), золотистый стафилококк (5,5%). В 7 картах в качестве наиболее частого возбудителя ОКИ указана гемофильная палочка (1,1%), в 5 — УПФ (0,8%) и в одной карте иерсинии (0,2%). Чаще всего назвали следующие сочетания возбудителей ОКИ: ротавирусы, сальмонеллы и шигеллы (24,8%), сальмонеллы и шигеллы (19,2%), сальмонеллы, шигеллы и энтеровирусы (10,5%), атипичные эшерихии, сальмонеллы и шигеллы (9,8%).

Чем больше стаж работы респондентов, принявших участие в опросе, тем большее значение придается сальмонеллам и шигеллам как возбудителям. Обращает на себя внимание тот факт, что спектр вероятных патогенов, вызывающих ОКИ, существенно расширяется с увеличением стажа работы — 6 патогенов при окончании ВУЗа менее 10 лет назад и 11 (включая условно-патогенных) при окончании ВУЗа более 10 лет назад.

Таким образом, представления инфекционистов стационаров о шигеллах и сальмонеллах как основных возбудителях острых кишечных диарейных инфекций в це-

лом соответствует официальной статистике, представляемой Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Вместе с тем, около 80% гастроэнтеритов в США и Западной Европе имеют вирусную природу и ведущим этиологическим агентом являются норовирусы, значительно реже обнаруживаются ротавирусы, астровирусы, аденовирусы и саповирусы [15]. Известно, что энтеровирусы (преимущественно Коксаки А и ЕСНО22) вызывают диарею у детей, а не у взрослых [16, 17]. Отсутствие в России современных диагностических тест-систем для диагностики вирусных инфекций, существующие методические трудности в обнаружении ряда вирусов существенно ограничивают возможности расшифровки диарей вирусной природы.

Наиболее важными критериями выбора антимикробных препаратов при лечении ОКИ по мнению опрошенных являются действие на основных возбудителей (35,5%), проникновение в кишечник (23,1%), хорошая переносимость (20,9%) и личный опыт (11,2%). В практической деятельности врачи не склонны учитывать влияние антимикробных препаратов на нормальную микрофлору кишечника, в редких случаях руководствуются рекомендациями коллег (0,1% и 1,3%, соответственно). Стоимость назначаемого препарата имеет значение для 7,7% респондентов.

С увеличением стажа работы возрастает значение личного опыта — 2,6% у закончивших ВУЗ менее 5 лет назад и 12,2% у закончивших ВУЗ более 10 лет назад. Мнение коллег при выборе оптимальной схемы терапии в большей мере склонны учитывать инфекционисты, закончившие ВУЗ 5 — 10 лет назад (4,1%). Чаще всего при выборе антимикробных препаратов респонденты используют сочетание нескольких критериев — действие на основных возбудителей, проникновение в кишечник и хорошая переносимость препаратов (33,1%) или действие на основных возбудителей, проникновение в кишечник и личный опыт (8,6%).

Препаратами выбора для лечения острой дизентерии по мнению опрошенных являются ципрофлоксацин (31,3% ответов) и фуразолидон (25,3%). Существенно реже предпочтение отдавалось гентамицину (12,6%), нифуроксазиду (9,5%), ко-тримоксазолу (5,6%), хлорамфениколу (5,2%), амоксициллину (4,9%) и цефтриаксону (3,9%). Еще 6 препаратов назывались в единичных случаях, в том числе эритромицин указан в 6 картах (0,9%). Всего же в ответах на этот вопрос названы 14 АМП. Окончившие ВУЗ менее 5 лет назад отметили — 7 препаратов, в то время как окончившие ВУЗ более 10 лет назад — 13 антимикробных препаратов. Основными группами препаратов для лечения острой дизентерии респонденты считают нитрофураны (34,8%) и фторхинолоны (31,4%).

Препаратами выбора для лечения сальмонеллеза респонденты считают ципрофлоксацин — 31,5%, гентамицин — 15,8%, фуразолидон — 11,3% и хлорамфеникол — 11,1%. Всего названо 16 различных антимикробных средств, в том числе, такие как эритромицин (0,8%), полимиксин (0,2%), интетрикс (0,2%). Чем больше стаж работы инфекционистов стационара, тем чаще в качестве препаратов выбора для лечения сальмонеллеза отмечены фторхинолоны — 32,0% у закончивших ВУЗ более 10 лет назад и 26,3% — среди закончивших ВУЗ менее 10 лет назад. Обратная зависимость отмечена при выборе левомицетина — закончившие ВУЗ менее 5 лет назад указывали этот препарат в 21,1%, в то время как инфекционисты со стажем работы более 10 лет — в 11,0%.

Препаратами выбора для лечения ОКИ неустановленной этиологии по мнению опрошенных специалистов являются нитрофураны (32,4%). Второе место по частоте упоминания занимают фторхинолоны (28,3%) и

существенно реже назывались аминогликозиды (11,9%). У этой категории больных существенно реже предполагается использование левомицетина (4,0%) по сравнению с аминопенициллинами (8,7%) и ко-тримоксазолом (7,1%). Доля цефалоспоринов по мнению респондентов не превышает 5,6%.

Анализ выбора конкретных препаратов показал, что чаще всего в качестве препарата выбора инфекционисты стационаров рассматривают цiproфлоксацин — 28,1%, по-прежнему предпочитают использовать «старые» нитрофураны — фуразолидон (21,9%) в частности, а не более новые препараты из этой группы, например, нифуроксазид (10,5%). Гентамицин выбрали 11,7% респондентов. Эти четыре препарата составили 72,2% от всех ответов респондентов. В 8,7% респонденты считают возможным использование амоксициллина, в 7,1% ко-тримоксазола и в 5,6% цефтриаксона. Для лечения пациентов этой группы некоторые специалисты считают возможным использовать эритромицин (0,9%).

Следует отметить, что среди наиболее «популярных» у инфекционистов стационаров антимикробных препаратов часто упоминались потенциально токсичные или устаревшие препараты — хлорамфеникол, канамицин, гентамицин, ко-тримоксазол, фуразолидон, полимиксин, неграм.

Частота выбора фуразолидона колеблется от 11,3% при сальмонеллезе до 25,3% при острой дизентерии. При этом 16,9% респондентов поставили этот препарат на первое место наряду с гентамицином и цiproфлоксацином при лечении дизентерии. В отдельных случаях респонденты предлагали использовать комбинацию фуразолидона и цiproфлоксацина для лечения дизентерии и сальмонеллеза, несмотря на то, что снижение активности нитрофуранов при совместном применении с хинолонами и фторхинолонами доказано [18].

Средняя продолжительность терапии ОКИ легкой степени тяжести по мнению респондентов составляет 4-5 дней (48,9% опрошенных) или менее 3 дней (40,2%). При этом, практически половина (43,8%) респондентов, закончивших ВУЗ более 10 лет назад, считает достаточным проводить этиотропное лечение в течение 3 дней, в то время как среди более молодых специалистов подавляющее большинство считает целесообразным продолжать лечение 4-5 дней.

Средняя продолжительность терапии ОКИ средней степени тяжести по мнению участников опроса также составляет 4-5 дней (65,0%). Тем не менее, каждый четвертый специалист (26,3%) считает необходимым продолжать лечение в течение 6-10 дней. Чаще всего продолжительный курс терапии склонны назначать инфекционисты, закончившие ВУЗ менее 5 лет назад (46,7%). Этиотропную терапию продолжительностью не более 3 дней считают возможным проводить лишь 3,0% опрошенных.

При тяжелом течении острых кишечных диарейных инфекций абсолютное большинство респондентов (80,5%) считают необходимым проводить длительные курсы этиотропной терапии. При этом продолжительность этиотропной терапии 6-10 дней указана в 66,2% ИРК и более 10 дней — в 14,3% ИРК. Чаще всего увеличивали продолжительность этиотропного лечения молодые специалисты, закончившие ВУЗ менее 5 лет назад. И лишь инфекционисты, закончившие ВУЗ более 10 лет назад считают возможным ограничить продолжительность лечения АМП 4-5 днями (15,5% респондентов).

Смену антимикробных препаратов во время лечения ОКИ производят 83,3% респондентов, чаще всего инфекционисты, закончившие ВУЗ 5-10 лет назад (94,4%). Среди причин смены этиотропного препарата первое место занимает неэффективность предшествующей антимикробной терапии 48,5%, далее следует появление нежелательных лекарственных реакций —

31,1%. Обращает на себя внимание, что в 12,0% случаев респонденты считают возможным смену препарата для профилактики нежелательных лекарственных реакций и в 7,3% для предупреждения «привыкания» микроорганизмов к антимикробным препаратам. Данные о чувствительности возбудителя данного эпизода диарейной инфекции являются основанием для изменения терапии только в 0,7% случаев, а непереносимость АМП — 0,2% случаев. При чем эти два фактора учитывают только инфекционисты, закончившие ВУЗ более 10 лет назад. Эта же группа специалистов чаще склонна менять антимикробные препараты для профилактики нежелательных лекарственных реакций (12,9%), в то время как инфекционисты, закончившие ВУЗ менее 5 лет назад, чаще всего производят смену антимикробного препарата для предупреждения привыкания возбудителя к антимикробному препарату — 15,8%.

Большинство респондентов (78,2%) применяют комбинации антимикробных препаратов при лечении ОКИ. При этом чаще всего комбинированную этиотропную терапию проводят инфекционисты стационаров, закончившие ВУЗ 5-10 лет назад — 83,3%, реже всего — закончившие ВУЗ менее 5 лет назад — 60,0%. Основной причиной выбора комбинации антимикробных препаратов является тяжелое течение основного заболевания (43,2%), неэффективность монотерапии (27,9%) или осложненное данное эпизода диареи (26,5%). С увеличением стажа работы инфекционисты придают все большее значение проведению комбинированной антимикробной терапии при тяжелом течении инфекции — 11,1% для закончивших ВУЗ менее 5 лет назад и 45,1% для закончивших ВУЗ более 10 лет назад. А неэффективность монотерапии как ведущую причину назначения комбинации антимикробных препаратов называют специалисты, закончившие ВУЗ менее 5 лет назад.

Основными целями комбинированной антимикробной терапии по мнению респондентов является расширение спектра активности антимикробного препарата (44,0%), ускорение санации кишечника (40,7%), предупреждение нежелательных реакций (9,3%) и уменьшение дозы препаратов (6,0%). Расширение спектра активности антимикробного препарата является главной целью комбинированной терапии по мнению инфекционистов, закончивших ВУЗ менее 5 лет назад (52,0%) и более 10 лет назад (43,9%). В то время как специалисты, закончившие ВУЗ 5-10 лет назад, считают главной целью назначения комбинации антимикробных препаратов ускорение санации кишечника (45,2%).

Наиболее частой комбинацией антимикробных препаратов для лечения острой дизентерии является сочетание цiproфлоксацина с различными препаратами — аминогликозидом (39,5%), цефалоспорином II (19,6%) или III поколения (19,0%). В 15,1% случаев предлагалось использовать сочетание ампициллина и гентамицина и в 5,9% ИРК — ампициллина и хлорамфеникола. В большинстве случаев врачи используют только одну комбинацию (52,3%), на две возможных комбинации антимикробных препаратов ориентированы 31,6% респондентов, 3 альтернативных комбинации — 3,7%. Три возможных комбинации назвали только инфекционисты, закончившие ВУЗ более 10 лет назад.

Сочетание цiproфлоксацина и аминогликозида по мнению респондентов всех возрастных категорий является ведущей комбинацией для лечения сальмонеллеза (37,8%), несколько реже предпочтение отдается сочетанию цiproфлоксацина и цефалоспоринов III (22,9%) или II поколения (14,9%). Комбинация ампициллина и гентамицина в ответах респондентов составляет 16,3%. Только одной комбинацией антимикробных препаратов предпочитают пользоваться 49,2% респондентов, несколько меньше — 36,5% специалистов, используют две комбинации препаратов, и только 3,0% используют 3

альтернативных комбинаций. Чем больше стаж работы специалиста, тем чаще инфекционисты используют две комбинации препаратов — 20% и 33,3% у закончивших ВУЗ менее 5 лет назад и 5-10 лет назад, в то время как для специалистов, закончивших ВУЗ более 10 лет назад этот показатель составляет 37,8%.

Не все предлагаемые для лечения острой дизентерии и сальмонеллеза комбинации антибиотиков имеют с микробиологической точки зрения преимущества перед монотерапией. Широкое разнообразие комбинаций (22 при острой дизентерии и 20 при сальмонеллезе) может свидетельствовать скорее об отсутствии должной системы и понимания целей комбинированной терапии.

Сегодня основными препаратами для лечения ОКИ являются фторхинолоны. По мнению В.П. Яковлева и С.В. Яковлева (2003), комбинации фторхинолонов с другими антимикробными лекарственными средствами не приводит в большинстве случаев к существенному изменению активности: обычно наблюдается аддитивный или индифферентный эффект. Реже — синергидный или антагонистический (в частности с тетрациклином и хлорамфениколом) [19]. Вместе с тем считается возможным применение фторхинолонов в комбинации с аминогликозидами, цефалоспоридами, метронидазолом и некоторыми другими группами препаратов.

Ампициллин длительное время использовался для лечения шигеллеза и сальмонеллеза. Однако в течение последних десятилетий отмечается стабильно высокий уровень резистентности к нему как шигелл и сальмонелл, так и патогенных эшерихий [20, 21]. Следовательно, рассматривать ампициллин как препарат, расширяющий спектр активности ципрофлоксацина не целесообразно.

Цефалоспорины практически не выводятся с желчью за исключением цефтриаксона и цефоперазона. Следовательно, с точки зрения фармакокинетики применение препаратов этой группы может быть оправдано при тяжелом течении ОКДИ и генерализации процесса. Среди показаний к применению цефалоспоринов II поколения [22] нет острых кишечных инфекций. В то же время авторы рекомендуют применять цефалоспорины III поколения (цефотаксим и цефтриаксон) при генерализованном течении сальмонеллеза. В последние годы регулярно выделяются штаммы шигелл, продуцирующие β-лактамазы, разрушающие многие β-лактамные антибиотики, в том числе цефалоспорины II поколения и ряд ингибиторов β-лактамаз [23]. В связи с чем для лечения больных шигеллезом из β-лактамов рекомендуется использовать только цефалоспорины III поколения.

С точки зрения расширения спектра активности основного препарата — ципрофлоксацина — включение аминогликозидов (в частности гентамицина) не является обоснованным, так как активность препаратов этой группы в отношении внутриклеточно расположенных возбудителей низка. С точки зрения ускорения санации

кишечника, учитывая фармакокинетику аминогликозидов, их включение в комбинацию с ципрофлоксацином или ампициллином так же не целесообразно.

Основными критериями завершения антимикробной химиотерапии при острых кишечных инфекциях по мнению респондентов являются: клиническое улучшение/выздоровление — 35,1%, нормализация стула — 27,6%, нормализация температуры тела — 22,1% и бактериологическая санация кишечника — 15,1%. Каждый четвертый специалист (25,6%) в качестве критериев завершения применения антимикробных препаратов назвал сочетание трех факторов — клиническое улучшение/выздоровление, нормализация стула и нормализация температуры тела. Вместе с тем, нормализация стула может наступать позже снижения температуры тела и улучшения общего самочувствия больного, а также санации кишечника от возбудителя. И в существующих рекомендациях по лечению ОКИ отсутствие оформленного стула не является основанием для продолжения антимикробной химиотерапии.

Выявленное многообразие мнений инфекционистов стационаров в отношении этиотропной терапии острых кишечных инфекций может быть объяснено отсутствием единого отечественного стандарта диагностики и терапии этой группы заболеваний. Действующие официальные документы федерального уровня разрабатывались еще в 1970-1990х годах. Анализ руководств по инфекционным болезням и учебных пособий (учебники, сборники лекций) показал, что существует отечественная достаточно четко сформулированная концепция терапии острых диарейных инфекций, по единой схеме излагаются принципы терапии отдельных нозологических форм [24, 25, 26, 27]. Вместе с тем имеется ряд расхождений в практических предложениях по реализации этих рекомендаций. Приводя схемы этиотропной терапии дизентерии, сальмонеллеза или эшерихиоза авторы обычно не выделяют препараты выбора (АМП первой линии) и препараты резерва, не детализируют вопросы комбинированной терапии. Среди рекомендованных препаратов фигурируют старые препараты (интетрикс, энтеросебид, сульфаниламиды) и аминогликозиды. Редко указываются факторы, влияющие на продолжительность антимикробной терапии и критерии ее завершения. Прочтение всех этих рекомендаций позволяет читателю получить достаточно полное представление о различных аспектах комплексной терапии острых кишечных инфекций, однако четких приоритетов в этих монографиях все же нет.

Таким образом, региональные рекомендации по лечению острых кишечных инфекций, учебники и руководства по инфекционным болезням не отвечают на все вопросы, стоящие перед практикующим врачом. В настоящее время требуется разработка единого национального стандарта по диагностике и лечению острых кишечных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.rosпотребнадзор.ru/sanepid/>
2. Дизентерия и другие острые кишечные диарейные инфекции: Указания по диагностике, лечению и профилактике в ВС РФ. — М., 2000. — 197 с.
3. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 1999. — 1200 с.
4. Падейская Е.Н. Нитрофураны // Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др.; Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — Т.2. — С. 153-156.
5. Рахманова А.Г., Пригожина В.К., Неверов В.А. Инфекционные болезни: Руководство для врачей общей практики. — М.— СПб.: ССЗ. 1995. — 304 с.
6. Сидоренко С.В. Инфекции желудочно-кишечного тракта // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М.: Боргес, 2002. — С. 234-238.
7. Инфекционные болезни: Учебник для мед. вузов / Под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: СпецЛит, 2001. — 543 с.
8. Сидоренко С.В., Козлов С.Н. Группа цефалоспоринов // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Стречунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н., — М.: Боргес, 2002. — С. 56-63.
9. Ющук Н.Д., Бродов Л. Острые инфекционные диарейные болезни (Конспект врача) // Медицинская газета. — 21 апреля 2000. — № 31.
10. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. — В 2 т. Т. 1. — М.: ВУНМЦ, 1999. — 454 с.
11. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Хинолоны и фторхинолоны. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Рук. для практикующих врачей / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев и др.; Под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литтерра, 2003. — Т.2. — С. 134-140.
12. Atmar R.L., Estes M.K. Diagnosis of Noncultivable Gastroenteritis Viruses, the Human Caliciviruses // Clinical microbiology reviews. — 2001. — P. 15-37.

13. Fluit A.C. Towards more virulent and antibiotic-resistant Salmonella? // FEMS Immunol Med Microbiol. — 2005. — Vol. 1. — №43(1). P. 1-11.
14. Gill A.E. The Contribution of a Novel Ribosomal S12 Mutation to Aminoglycoside Resistance of Escherichia coli Mutants // J. Chemo Ther. — 2004. — Vol. 16. — №4. — P. 347-349.
15. Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S., et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. // Clin Infect Dis — 2001. — Vol. 32. — P. 331-350.
16. Iwalokur B.A., Gbenle G.O., Akinrinmisi E.O., Smith S.I., Ogunledun A. Substrate profile variation and drug resistance patterns of β -lactamase producing Shigella species isolated from diarrhoeal patients in Lagos, Nigeria // Afr J Med Med Sci. — 2004. — Vol. 33. — № 1. P. 51-55.
17. Lopman B.A., Reacher M.H., van Duynhoven Y., et al. Viral Gastroenteritis Outbreaks in Europe, 1995-2000 // Emerg Infect Dis. — 2003. — Vol. 9. — № 1. — P. 90-96.
18. Merino L.A., Hreňuk G.E., Ronconi M.C., Alonso J.M. Resistencia a antibióticos y epidemiología molecular de Shigella spp. en el nordeste argentino // Pan American Journal of Public Health. — 2004. — Vol. 15. — № 4. P. 219-224.
19. Okeke I.N., Lamikanra A., Edelman R. Socioeconomic and Behavioral Factors Leading to Acquired Bacterial Resistance to Antibiotics in Developing Countries // Emerg Infect Dis. — 1999. — Vol. 5. — № 1. P. 18-27.
20. Oldfield E.C. 3rd, Wallace M.R. The role of antibiotics in the treatment of infectious diarrhea // Gastroenterol Clin North Am. — 2001. — Vol. 30. — №3. — P. 817-836.
21. Pickering L.K. Limitations of Antimicrobial Therapy for Enteric Infections // Clinical updates in Infectious Diseases. — 2003. — Vol. VI. — №3.
22. Pickering L.K., Cleary T.G. Therapy for diarrheal illness in children. In Infections of the Gastrointestinal Tract // MJ Blaser, PD Smith, JI Ravdin, et al, eds. Second edition. — New York: Raven Press. — 2002. — P. 1223-1240.
23. Podhipak A., Varavithya W., Punyaratabandhu P., et al. Impact of an educational program on the treatment practices of diarrheal diseases among pharmacists and druggsellers // Southeast Asian J Trop Med Public Health. — 1993. — Vol. 24 (1). — P. 32-39.
24. Torres J., Gonzalez-Arroyo S., Perez R., Munoz O. Inappropriate treatment in children with bloody diarrhea: clinical and microbiological studies // Arch Med Res. — 1995. — Vol. 26 (1). — P. 23-29.
25. Uhlen S., Toursel F., Gottrand F. Association française de pediatrie ambulatoire // Arch Pediatr. — 2004. — Vol. 11 (8). — P. 903-907.
26. Wingate D., Phillips S.F., Lewis S.J., et al. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhea // Aliment Pharmacol Ther. — 2001. — Vol. 15 (6). — P. 773-782.
27. Zhu J.Y., Duan G.C., Xi Y.L. Study on the molecular mechanism of quinolone resistance in Shigellae spp. // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. — 2004. — Vol. 25 (3). — P. 245-247.

Адрес для переписки: 195009 Санкт-Петербург, а/я 35; тел. (812) 234-1862 Лобзин Юрий Владимирович — директор ФГУ «Научно-исследовательского института детских инфекций» Росздрава, Санкт-Петербург, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ.

© БАЯНОВА Т.А., ТЮТРИНА В.Д., СИЗЫХ Е.В., БРЕНЕВА Н.В., МИХЛИНА Ю.Ю., УГЛОВ А.Г., БОРОДИНА В.В., НУРСАЯНОВА Л.П., БОРИСОВ В.А., БОТВИНКИН А.Д. — 2008

ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫЕ ПАЦИЕНТЫ В ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ГОРОДА ИРКУТСКА

Т.А. Баянова, В.Д. Тютрина, Е.В. Сизых, Н.В. Бренева, Ю.Ю. Михлина, А.Г.Углов,
В.В. Бородин, Л.П. Нурсаянова, В.А. Борисов, А.Д. Ботвинкин

(Иркутский государственный медицинский университет; Иркутская областная клиническая больница;
Иркутская городская клиническая больница №1; Иркутская областная инфекционная больница;
Управление Роспотребнадзора в Иркутской области)

Резюме. В лечебно-профилактических учреждениях г. Иркутска в 2006-2007 гг. выявлялось в среднем 3,4 пациента с впервые установленным диагнозом ВИЧ-инфекция на 1000 обратившихся за медицинской помощью. В зависимости от профиля медицинского учреждения этот показатель изменялся от 0,1 до 30,6. В соматических стационарах ВИЧ-инфицированные пациенты наиболее часто выявлялись в хирургических отделениях. Основными причинами госпитализации таких пациентов были заболевания органов дыхания, травмы, гнойно-септические осложнения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, Иркутск.

HIV-POSITIVE PATIENTS IN THE HOSPITALS OF IRKUTSK CITY

T.A. Bayanova, V.D. Tutrina, E.V. Sizikh, N.V. Breneva, U.U. Mikhlina, A.G. Uglov, V.V. Borodina
L.P. Nursayanova, V.A. Borisov, A.D. Botvinkin

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk Region Clinical Hospital, Irkutsk Municipal Clinical Hospital №1, Russia)

Summary. In 2006-2007 years in to average 3,4 HIV-infected patients per 1000 admitted patients were detected in the hospitals of Irkutsk city. This index was changed from 0,1 to 30,6 accordingly with the hospitals specialization. In somatic hospitals HIV positive patients most frequently were found in the surgical departments. The main reasons for hospitalization were the diseases of respiratory tract, traumas, septic or purulent complications.

Key words: HIV-infection, Irkutsk.

Иркутская область относится к числу наиболее пораженных ВИЧ-инфекцией территорий Российской Федерации: к началу 2007 г. по данным официальной статистики в области зарегистрировано 21,2 тыс. ВИЧ-инфицированных пациентов с сохраняющейся тенденцией роста [3,10]. По мере роста показателей инцидентности и превалентности увеличивается количество ВИЧ-инфицированных пациентов, обращающихся за медицинской помощью. В результате нагрузка на лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) города за счет данной категории населения возрастает [1,6,7,8]. Одновременно возрастает доля пациентов, у которых ВИЧ-инфекция впервые выявлена в поликлиниках или соматических стационарах. Для ВИЧ-инфекции характерен чрезвычайно широкий спектр вторичной инфекционной и органопатологии, и проблема оказания медицинской помощи таким пациентам становится

все более актуальной по мере увеличения сроков от даты инфицирования [2,3,4,5]. Вместе с тем, краевые особенности вторичной заболеваемости на фоне ВИЧ-инфекции остаются недостаточно изученными. С практической точки зрения представляют интерес сведения по обращаемости ВИЧ-инфицированных пациентов в ЛПУ различного профиля и структуре диагнозов, по поводу которых проводилось лечение.

Цель исследования: оценить частоту выявления ВИЧ-инфицированных пациентов в ЛПУ разного профиля и спектр патологии, по поводу которой они обращались за медицинской помощью.

Материалы и методы

Пораженность населения ВИЧ-инфекцией Иркутской области и г. Иркутска приведена по данным

статистической формы 2 за 2007 г. с указанием кодов по МКБ-10. При изучении распределения впервые выявленных пациентов с ВИЧ-инфекцией по ЛПУ использованы данные ф. 060/у, заполненной на основании экстренных извещений, поступивших в Управление Роспотребнадзора по Иркутской области за 1999-2007 гг. Для расчета относительных показателей использованы официальные статистические данные (ф.14, ф.30) о количестве пациентов, проходивших лечение в различных ЛПУ города, полученные в управлении здравоохранения г. Иркутска и департаменте здравоохранения по Иркутской области за 2006-2007 гг. Используются также данные госпитальных эпидемиологов, зафиксированные в служебной документации в связи с поступлением в стационары пациентов с ВИЧ-инфекцией. Распределение пациентов по отделениям в зависимости от диагнозов, структуру диагнозов и анамнестические данные оценивали на основании выборочного анализа историй болезни из трех крупных многопрофильных стационаров города. Методом сплошной выборки отобраны 106 историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе 51 — из Областной клинической больницы, 44 — из Клинической больницы №1г. Иркутска и 11 — из Клиник Иркутского государственного медицинского университета. В этой группе представлены как впервые выявленные пациенты, так и пациенты, поступившие в стационары с ранее подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция». При статистической обработке данных рассчитывали коэффициент корреляции рангов (при сопоставлении частоты встречаемости разных диагнозов), ошибку средней величины, выраженной в долях, с оценкой значимости различий по t-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Судя по данным ф. 2, в 2007 г. в Иркутской области пациенты с впервые выявленным диагнозом ВИЧ-инфекции распределились следующим образом: пациенты с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции (B20-24) — 616 (25,8 на 100 тыс. населения), без симптомов ВИЧ-инфекции (Z21) — 1063 (44,5). По г. Иркутску аналогичные показатели составили 287 (49,7) и 385 (66,7), соответственно, и в пересчете на численность населения были существенно выше.

Анализ данных по впервые выявленным пациентам с ВИЧ-инфекцией в динамике указывает на возрастающую роль лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) в регистрации ВИЧ-инфекции. Если в начале анализируемого периода большая часть ВИЧ-инфицированных выявлялась в Иркутске областным центром по профилактике и борьбе со СПИД, то после 2003 г. более 70% всех свежих случаев приходится на пациентов, направленных на лабораторное обследование по клиническим или эпидемиологическим показаниями специалистами ЛПУ разного профиля (рис. 1).

В 2007 г. в Иркутске поступило 858 экстренных извещений на впервые выявленных ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе на центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями приходилось 12,9% обратившихся пациентов, на областную инфекционную клиническую больницу — 8,8%, на многопрофильные больницы — 21,4%, на специализированные диспансеры (противотуберкулезный, кожно-венерологический, психоневроло-

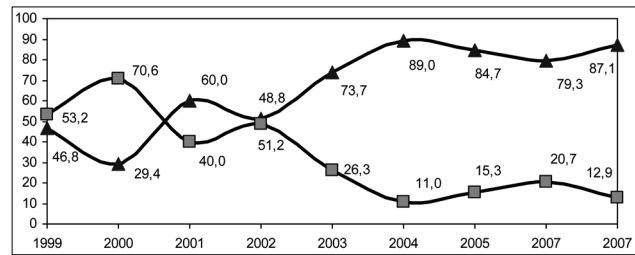


Рис. 1. Изменение соотношения (%) ВИЧ-инфицированных пациентов, впервые выявленных после обращения в Иркутский центр по борьбе и профилактике СПИД и инфекционных заболеваний (квадрат) и в других ЛПУ г. Иркутска (треугольник) в динамике за 1999-2007 гг.

гический) — 34,5%, на родовспомогательные учреждения города (городской и областной перинатальные центры) — 7,8%, на поликлиники — 7,6%, на прочие ЛПУ (медико-санитарные части, психиатрические больницы и др.) — 7,0%.

Показатели выявления новых случаев ВИЧ-инфекции в пересчете на 1000 пациентов колебались в значительных пределах (от 0,1 до 30,6) в ЛПУ разной специализации. Наиболее высокие относительные показатели отмечены среди пациентов областного кожно-венерологического диспансера и областного противотуберкулезного диспансера (табл. 1), что, очевидно, связано с социальным статусом основного контингента этих ЛПУ. Областной психоневрологический диспансер и областная инфекционная больница занимают место в средней части списка, несмотря на то, что работают с группами риска по ВИЧ-инфекции. Таким образом, частота выявления ВИЧ-инфицированных пациентов, по-видимому, зависела от ряда факторов, в том числе от профиля ЛПУ, контингента больных, соотношения амбулаторных и поликлинических пациентов и др. В среднем по ЛПУ разного профиля интенсивный показатель впервые выявленной ВИЧ-инфекции в 2007 г. (табл. 1) более чем в три раза превышает показатель инцидентности для совокупного населения г. Иркутска (340,0 против 116,7 на 100 тыс.).

Впервые выявленные ВИЧ-инфицированные составляют меньшую часть от общего числа пациентов с этой инфекцией, обращающихся в ЛПУ. Например, в 2006—2007 гг. в областной клинической больнице впервые выявленные пациенты составили — 23%, в областной инфекционной клинической больнице — 17,4%, в городской клинической больнице №1 — 10,6%, соответственно. Остальная часть представлена пациентами с ранее установленным диагнозом. По нашей приближенной оценке, общее количество пациентов с ВИЧ-

Таблица 1

Ранжированный список ЛПУ г. Иркутска по показателю впервые выявленных ВИЧ-инфицированных пациентов за 2006-2007 гг.

Лечебно-профилактические учреждения	Пролено всего больных	Впервые выявлено ВИЧ-инфицированных	
		абс.	На 1000 пациентов
Областной кожно-венерологический диспансер	8549	262	30,6
Областной противотуберкулезный диспансер	8552	107	12,5
Городская больница 5	993	12	12,1
Городская клиническая больница 8	15647	97	6,2
Городская клиническая больница 9	3850	23	6,0
Иркутский областной психоневрологический диспансер	20038	103	5,1
МСЧ ИАПО	21750	103	4,7
Городской перинатальный центр	21377	89	4,2
Городская клиническая больница 7	797	3	3,7
Иркутская областная инфекционная клиническая больница	26862	96	3,4
Городская клиническая больница 3	14815	41	2,7
Городская клиническая больница 10	12379	15	1,2
Клиническая больница 1 г. Иркутска	33009	39	1,2
Иркутская областная клиническая больница	61025	73	1,2
Городская больница 6	9420	1	0,1
Факультетские клиники ИГМУ	21566	3	0,1
Всего	310969	1067	3,4

Таблица 2

Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов по отделениям многопрофильных стационаров

№ п/п	Отделение	Пролечено ВИЧ+ пациентов	
		абс.	%±m
1.	Экстренная хирургия	27	25,5±4,2
2.	Гнойная хирургия	25	24,0±4,0
3.	Терапия и пульмотерапия	17	16,0±3,6
4.	Торакальная хирургия	8	7,5±2,5
5.	Урология	8	7,5±2,5
6.	Дермато-венерология	6	5,8±2,2
7.	Нейрохирургия	4	3,7±1,8
8.	Неврология	4	3,7±1,8
9.	Кардиотерапия	2	1,8±1,3
10.	Гинекология	2	1,8±1,3
11.	Прочие*	3	2,7±1,5
12.	Всего	106	100

* Сосудистая хирургия, гастроэнтерология, копрология.

инфекцией, поступивших в ЛПУ города в 2007 г., превысило две тысячи человек. Характерно, что при шифровании диагнозов в годовых отчетах по ЛПУ (за исключением инфекционной больницы) ВИЧ-инфекция учитывается лишь в редких случаях.

Группа ВИЧ-инфицированных пациентов для выборочного анализа оказалась достаточно типичной для Иркутской области по полу, возрасту и социальному статусу, при сравнении с ранее опубликованными данными [6,7,9]. Среди госпитализированных в стационарах преобладали мужчины (73,0 ± 4,5%) в возрасте 20-29 лет (54,0±5,7%). Пациенты без определенного места работы составили 84,0 ± 3,7%. У 18,0±3,7% пациентов в анамнезе имелись указания на употребление наркотиков. По результатам лабораторного обследования на момент госпитализации у большинства пациентов не было анемии или выраженных изменений со стороны белой крови. Средний уровень содержания лейкоцитов в периферической крови был в пределах нормы — 9,0·10⁹ кл./л; у 59,0% пациентов был нормоцитоз, у 26,3% — лейкоцитоз и лишь у 4,2% — лейкопения (в 10,5% историй болезни не было лабораторных данных). Средний уровень гемоглобина у мужчин составил 124,0±6,7 г/л, у женщин — 112,0 ± 5,2 г/л. Сведения о содержании CD4-лейкоцитов, а также о стадии ВИЧ-инфекции в истории болезней отсутствовали.

При анализе распределения пациентов по отделениям соматических многопрофильных стационаров установлено, что основной поток проходил через отделения хирургического профиля (в общей сложности более 60%), главным образом, через отделения экстренной и гнойной хирургии. Около 20% пациентов были госпитализированы в терапевтические отделения (табл. 2). Вклад других отделений был существенно меньше (p<0,05).

Соответственно, наиболее распространенными причинами госпитализации были различная хирургическая патология и пневмонии (табл. 3). Высокая частота госпитализации по поводу травм, по-видимому, обусловлена особенностями образа жизни и поведения данной категории людей. Обращает на себя внимание частота и тяжесть течения гнойно-септических инфекций (флегмоны, абсцессы, инфицированные раны), что, возмож-

но, связано с формирующимся иммунодефицитом. В первую десятку наиболее часто встречающихся диагнозов входили также типичные для ВИЧ-инфекции вторичные инфекции: опоясывающий лишай, острые энцефалиты (герпетический, токсоплазменный), внегочной туберкулез. Группа прочих диагнозов, встречающихся единично, в совокупности составляет около 45%; среди них заслуживают упоминания хронический остеомиелит, острый паранефрит, рожа, экссудативный плеврит, псориаз, острый гастрит, язвенная болезнь желудка и др. Примерно в половине историй болезни ВИЧ-инфицированных пациентов имелись сведения о сопутствующей патологии (табл. 3). Характерно, что у 47,6±7,7% в качестве сопутствующего диагноза были отмечены различные формы хронических вирусных гепатитов с преобладанием гепатита С. Типичны для клинической картины ВИЧ-инфекции также кандидоз различных отделов желудочно-кишечного тракта, туберкулез, лимфоаденопатия, зафиксированные как сопутствующие диагнозы. Группу «прочие» составили хронический гастрит, нефрит, острая почечная недостаточность и др.

В общей сложности среди основных диагнозов у ВИЧ-инфицированных пациентов соматических стационаров преобладали различные заболевания инфекционно-воспалительного характера, в первую очередь заболевания органов дыхания (27,4%) и пищеварительной системы (17,0%). Среди сопутствующих диагнозов преобладали заболевания пищеварительной системы, включая различные поражения печени (59,1%). Существенное место среди причин госпитализации занимали травмы бытового характера — 10±2,4%. Обращает на себя внимание энцефалопатия у 2,6% пациентов, отмеченная как среди основных, так и сопутствующих диагнозов. Ранжированные списки основных и сопутствующих диагнозов у ВИЧ-инфицированных пациентов соматических стационаров имели значительное сходство с таковыми у пациентов специализированного по ВИЧ-инфекции отделения Иркутской областной инфекционной больницы [1] — коэффициенты ранговой корреляции 0,86 и 0,92 соответственно. Различия касались кишечных инфекций (чаще в инфекционном стационаре), травм и гнойно-септических осложнений, требующих хирургического лечения (чаще в соматических стационарах).

Из представленных данных следует, что 1) среди пациентов, обратившихся в медицинские учреждения, ВИЧ-позитивные лица выявлялись чаще, чем среди совокупного населения; 2) наиболее часто ВИЧ — инфекция выявлялась среди пациентов кожно-венерологического и противотуберкулезного диспансеров; 3) в соматических многопрофильных стационарах ВИЧ-позитивные пациенты наиболее часто обнаруживались в хирургических и терапевтических отделениях после обращения с заболеваниями органов дыхания, травмами и осложнениями гнойно-септического характера.

Таблица 3

Структура основных и сопутствующих диагнозов у ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся на лечении в многопрофильных стационарах

№	Основной диагноз	Всего		Сопутствующий диагноз	Всего	
		абс.	%±m		абс.	%±m
1.	Внебольничная пневмония	18	17,0±3,6	Хронический вирусный гепатит С	7	16,0±5,5
2.	Травмы, ранения, ушибы	15	14,3±3,4	Хронический вирусный гепатит В+С	5	11,4±4,7
3.	Острый панкреатит	7	6,7±2,4	Хронический вирусный гепатит В	4	9,0±4,3
4.	Флегмоны, абсцессы	6	5,6±2,2	Хронический гепатит неуточненный	4	9,0±4,3
5.	Опоясывающий лишай	5	4,7±2,0	Кандидоз желудочно-кишечного тракта	4	9,0±4,3
6.	Инфицированные послеоперационные раны	3	3,0±1,6	Хронический пиелонефрит	4	9,0±4,3
7.	Внегочной туберкулез	2	1,8±1,2	Внебольничная пневмония	3	7,0±3,8
8.	Туберкулез легких	2	1,8±1,2	Энцефалопатия	2	4,5±3,1
9.	Острый энцефалит	2	1,8±1,2	Туберкулез легких и туберкулезный плеврит	2	4,5±3,1
10.	Энцефалопатия	2	1,8±1,2	Генерализованная лимфаденопатия	1	2,3±2,2
11.	Прочие	44	41,5±4,7	Прочие	8	18,3±5,8
12.	Всего	106	100	Всего	44	100

ЛИТЕРАТУРА

1. Баянова Т.А., Борисов В.А., Ботвинкин А.Д. Анализ вторичной заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных больных, поступивших для стационарного лечения в инфекционную больницу (по материалам Иркутской области) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск) — 2007. — №6. — С.69-73.
2. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. ВИЧ-инфекция. — Элиста: Джангар, 2006. — 224 с.
3. ВИЧ-инфекция // Информационный бюллетень №30 / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. — М.: Б.И., 2007. — 31 с.
4. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрик О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / Под общей ред. В.В.Покровского. — 2-е изд-е, испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 448 с.
5. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Груздев Б.М. Вторичные заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией — 15-летнее наблюдение // Терапевтический архив. — 2004. — №4. — С. 18-20.
6. Новицкая О.Н. Проблемы лечения ВИЧ-позитивных больных с генерализованным туберкулезом и поражением оболочек головного мозга // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — №6. — С.50-54.
7. Передельская Г.И., Борисов В.А., Аитов К.А. и др. Клинические формы туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных // Журнал инфекционной патологии. — 2004. — Т.11, №1. — С. 66-67.
8. Петрова А.Г., Киклевич В.Т., Смирнова С.В. ВИЧ-инфекция в детском возрасте. — Иркутск: Папирус, 2007. — 460 с.
9. Сячина Е.А., Аитов К.А., Борисов В.А. и др. Проблемы ВИЧ-инфекции в Иркутской области // Журнал инфекционной патологии. — Иркутск, 2005. — Т.12, №3. — С.124-125.
10. www.hivrusia.ru / Федеральный Центр СПИД.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, Ботвинкин А.Д. — проф., зав. кафедры эпидемиологии

© БОДНЕВ С.А., ТИКУНОВ А.Ю., ЖИРАКОВСКАЯ Е.В., ЮН Т.Э., НИКИФОРОВА Н.А., КОРСАКОВА Т.Г., КЛЕМШЕВА В.В., ТИКУНОВА Н.В. — 2008

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НОРОВИРУСОВ СРЕДИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В Г. НОВОСИБИРСКЕ В 2007 Г.

С.А. Боднев, А.Ю. Тикун, Е.В. Жираковская, Т.Э. Юн, Н.А. Никифорова, Т.Г. Корсакова, В.В. Клемешева, Н.В. Тикун

(ФГУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово; Новосибирский государственный университет; МУЗ Детская городская клиническая больница №3, г. Новосибирск)

Резюме. В период с января по декабрь 2007 г. на наличие норовирусов первого и второго генотипа было исследовано 1103 образца фекалий от детей раннего возраста, госпитализированных с диагнозом ОКИ в МУЗ ДГКБ №3 г. Новосибирска. Показано, что 22,4% (247/1103) проб содержали норовирусы, причем большинство из обнаруженных вирусов являлись норовирусами 2-го генотипа (92,3%; 228/247). В 43,5% проб норовирусы были выявлены совместно с другими энтеропатогенами. Чаще всего норовирусы выявлялись в образцах фекалий детей первого года жизни (87,6%; 216/247). Установлен рост заболеваемости в январе и феврале 2007 г, когда норовирусы были обнаружены в 48% проб.

Ключевые слова: норовирусы, дети, Новосибирск.

PREVALENCE OF NOROVIRUSES AMONG CHILDREN OF EARLY AGE IN NOVOSIBIRSK IN 2007

S.A. Bodnev, A.Y. Tikunov, E.V. Zhirakovskaya, T.E. Yun, V.V. Klemesheva, N.A. Nikiforova, T.G. Korsakova, N.V. Tikunova (FSRI SRC VB "VECTOR", Koltsovo, Novosibirsk region; Novosibirsk State University; Municipal Children's Clinical Hospital №3, Novosibirsk)

Summary. In the period from January to December 2007, 1103 samples were tested for the presence of Noroviruses 1 and 2 genotype in stool samples from children with acute enteric infection, hospitalized to Municipal Children's Clinical Hospital №3 of Novosibirsk city. It was shown, that Noroviruses were found in 22,4% (247/1103) of stool samples, and most of them were Noroviruses of 2 genotype (92,3%; 228/247). In 43,5% of samples Noroviruses were detected with another enteric pathogens. The most often Noroviruses were found in stool samples from children under one year old (87,6%; 216/247). Growth of morbidity was determined in January-February, 2007, when noroviruses were found in 48% of stool samples.

Key words: noroviruses, children, Novosibirsk.

Наряду с респираторными заболеваниями, в список наиболее распространенных инфекций детского возраста входят также и острые кишечные инфекции (ОКИ). Несмотря на то, что современным здравоохранением этой проблеме уделяется значительное внимание, число случаев ОКИ не только не уменьшается, но и растет (данные Госсанэпиднадзора; <http://www.fcgsen.ru>).

Этиологическая структура кишечных инфекций у детей и взрослых различается. Наибольшее распространение среди детей, особенно раннего возраста, имеют ОКИ вирусной этиологии, в то время как наибольшее число госпитализаций взрослых связано с инфекциями бактериальной природы [1]. Спектр известных вирусов, являющихся причиной ОКИ, довольно широк. Однако в России диагностика проводится, как правило, только на наличие в образцах ротавирусов с использованием ИФА тест-систем, а также патогенных и условно-патогенных бактерий микробиологическими методами. В результате значительная часть случаев ОКИ остается нерасшифрованной и составляет так называемую группу кишечных инфекций неустановленной этиологии (КИНЭ).

Одной из важных этиологических причин ОКИ, по данным зарубежных исследователей, являются норовирусы, входящие в семейство *Caiciviridae*. Норовирусы представляют собой небольшие (27 — 40 нм) безоболочечные вирусы, имеющие линейный одноцепочечный +РНК-геном. Норовирусы обладают высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам окружающей среды и сохраняют патогенность при рН 2,7 в течение 3-х часов при комнатной температуре, при обработке 20% эфиром при 4 °С в течение 18 часов, при нагревании до 60 °С в течение 30 минут. Норовирусы представляют собой генетически разнородную группу. Описано 5 генотипов, из них для человека являются 1, 2 и 4 генотипа [2], при этом наиболее распространенными являются норовирусы второго генотипа.

Несмотря на то, что норовирусы являются основной причиной вспышек ОКИ, их вклад в спорадическую заболеваемость также немаловажен [3]. Необходимо отметить, что благодаря высокому индексу контагиозности, устойчивости к основным дезинфицирующим средствам, а также генетической и антигенной вари-

бельности каждый случай норовирусной инфекции, оцененный как спорадический, при способствующих условиях может стать причиной вспышки ОКИ, или же может являться маркером незарегистрированной вспышки.

Высокая антигенная вариабельность этих патогенов, а также отсутствие клеточных систем культивирования препятствует созданию эффективных диагностических ИФА-тест-систем. Однако в настоящее время разработаны и доступны для применения эффективные молекулярные методы детекции, основанные на полимеразной цепной реакции, в том числе и российского производства [4, 5].

Целью данного исследования являлась оценка распространенности норовирусов первого и второго генотипа среди детей младше 3-х лет, госпитализированных в ДГКБ №3 в 2007 г, а также установление сезонных и возрастных особенностей распространенности норовирусов у детей раннего возраста.

Материалы и методы

К исследованию были привлечены пациенты до трех лет, поступившие в течение всего 2007 г. в инфекционное отделение №3 МУЗ ДГКБ №3 г. Новосибирска. На проведение данного исследования было получено одобрение Этического комитета ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» (регистрационный номер IRB0001360). Согласно правилам проведения клинических исследований, опекунам (как правило, матерям госпитализированных детей) были представлены информированное согласие о проводимом исследовании; на каждого пациента оформлялась исследовательская карта, в которой отмечались как клинические, так и лабораторные данные, предоставленные специализированными подразделениями медицинского учреждения. У госпитализированных детей при поступлении в стационар собирали образцы фекалий. Пробы хранили при -20 °С, транспортировку проводили в условиях холодильной цепи, длительное хранение осуществляли при -70 °С.

Микробиологическое исследование на наличие патогенных бактерий и условно-патогенной флоры проводили в диагностической лаборатории МУЗ ДГКБ №3 стандартными методами.

Исследование с использованием молекулярно-биологических методик проводилось на базе ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Для установления этиологии ОКИ все образцы тестировали на наличие норовирусов первого и второго генотипа, ротавирусов, астровирусов, аденовирусов, а также бактериальных патогенов (кампилобактерии, шигеллы, сальмонеллы). Выделение РНК вирусов, реакцию обратной транскрипции и определение наличия патогенных вирусов и бактерий в образцах проводили с помощью наборов для ПЦР-диагностики «Амплиценс» производства ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ согласно приложенной инструкции. В работе были использованы амплификаторы «Терцик» производства НПО «ДНК-Технология». Детекцию продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза в 1,5% агарозном геле в трис-боратном буфере с бромистым этидием.

Результаты и обсуждение

В период с января по декабрь 2007 г. было исследовано 1103 образца фекалий, полученных от госпитализированных детей до 3-х лет. В 755 (70,3%) пробах были выявлены различные вирусные или бактериальные патогены, включая условно-патогенную флору (рис. 1). Исследование показало, что в 460 пробах, (41,7% всех случаев госпитализации),

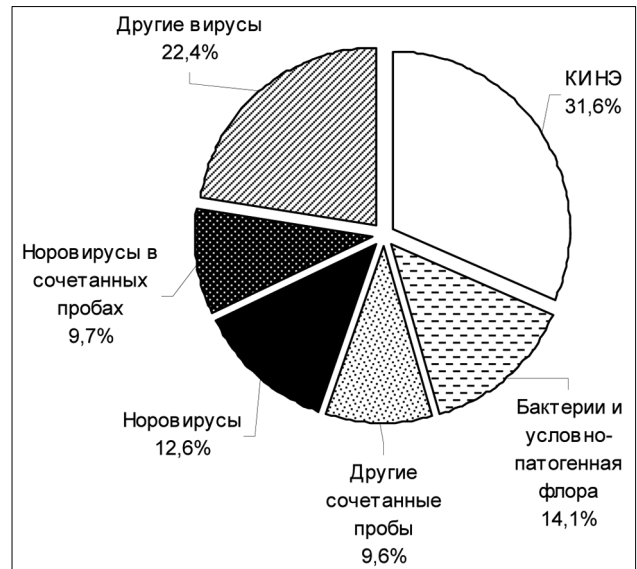


Рис. 1. Встречаемость норовирусов в образцах фекалий от детей с диагнозом ОКИ, госпитализированных в инфекционное отделение №3 МУЗ ДГКБ №3 г. Новосибирска.

содержались вирусные патогены — норовирусы первого и второго генотипов, ротавирусы, астровирусы и аденовирусы. В 348 пробах (31,6%) ни один из исследуемых патогенов выявлен не был, и, таким образом, их можно отнести к группе КИНЭ.

Норовирусы первого и второго генотипа были выявлены в 247 пробах, что составило 22,4%, причем большинство из обнаруженных вирусов являлись норовирусами 2-й генотипа (92,3%; 228/247). Немногим менее половины, 108 (43,7%), помимо норовирусов содержали также другие вирусные, бактериальные патогены или условно-патогенную флору. Таким образом, в 139 образцах (56,3%) норовирусы были выявлены как единственный патоген, по всей видимости, и являющийся этиологической причиной ОКИ. Однако нельзя однозначно оценить значение сочетанных проб, так как в этом случае первичный этиологический фактор установить практически невозможно, а сочетание двух и более патогенов с норовирусами могут, по всей вероятности, значительно влиять на клиническую картину и тяжесть заболевания.

В течение всего 2007 года число пациентов, в фекалиях которых были обнаружены норовирусы, значительно различалось. Традиционно наиболее эпидемически опасным для кишечных инфекций считается летний период. Однако наибольшее количество проб с норовирусами было выявлено в холодное время года (рис. 2).

Так, в январе и феврале норовирусы были обнаружены в пробах от 46,5% и 48% госпитализированных пациентов соответственно, что значительно превысило средний показатель за год, равный 22,4%. Эта тенденция продолжилась и в весенние месяцы — среднее значение за март-май составило 27,6%. Наименьшее количество норовирусов было выявлено в осенне-летний сезон — всего 8,2%. Небольшой подъем встречаемости наблю-

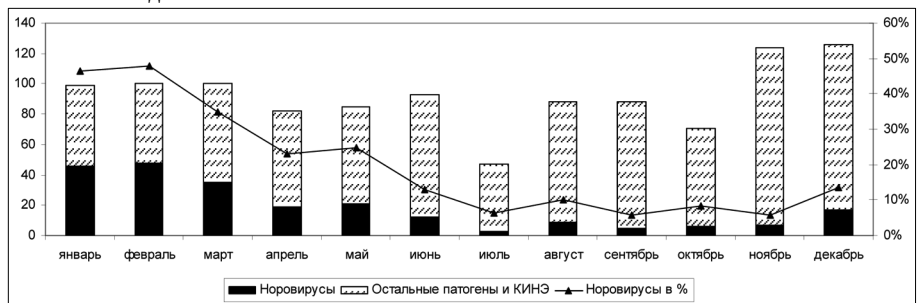


Рис. 2. Количество и процентная доля норовирусов, выявленных у детей раннего возраста, госпитализированных с ОКИ в инфекционное отделение №3 МУЗ ДГКБ №3 в течение 2007 г.

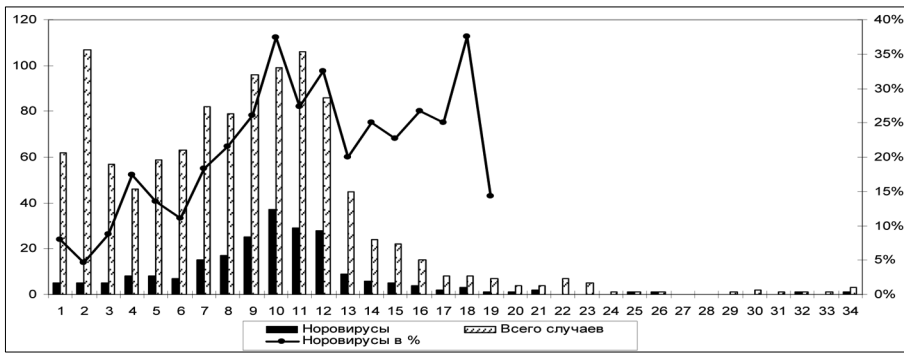


Рис. 3. Возрастное распределение детей раннего возраста, госпитализированных с ОКИ в инфекционное отделение № 3 МУЗ ДГКБ №3 г. Новосибирска в 2007 году (0-3 года).

дался в декабре, первом зимнем месяце 2007 г, когда норовирусы были обнаружены в 13,5% проб (рис. 2).

Одним из клинических признаков норовирусной инфекции является рвота и диарея, которые при отсутствии или неадекватной терапии могут привести к обезвоживанию различной степени, что наиболее тяжело переносится детьми раннего возраста в силу незрелости системы гомеостаза и малого, по сравнению с взрослыми, объема циркулирующей крови. Анализ возрастного распределения показал, что 87,6% норовирусов были выявлены в пробах от детей первого года жизни (198 образцов); в этот возрастной период встречаемость норовирусов составила 20% (рис. 3). В пробах от детей старше одного года норовирусы были выявлены в 12,4%, однако среди всех госпитализированных детей за изучаемый период их доля была всего 10,5%.

Это может свидетельствовать о том, что наиболее

уязвимыми для норовирусной инфекции являются дети первого года жизни, у которых гораздо чаще, чем у более старших детей, возникают состояния, требующие госпитализации в специализированные медицинские учреждения.

Проведенное исследование показывает, что норовирусы в 2007 г. являлись одной из значимых этиологических причин в развитии ОКИ у детей раннего возраста в г. Новосибирске. Из 1103 клинических проб от детей, госпитализированных в инфекционное отделение № 3

МУЗ ДГКБ №3 г. Новосибирска с диагнозом ОКИ с января по декабрь 2007 года, в 247 (22,4%) пробах были выявлены норовирусы первого и второго генотипа. Из всех проб, содержащих норовирусы, в 43,7% образцов были выявлены также другие вирусные, бактериальные патогены или условно-патогенная флора. Чаще всего норовирусы выявлялись в пробах от детей первого года жизни (87,6%); в этот возрастной период встречаемость норовирусов составила 20%. В 2007 г. наблюдалась выраженная сезонность с максимумом в феврале, когда норовирусы были выявлены в 48% образцов фекалий детей раннего возраста, госпитализированных в инфекционное отделение № 3 МУЗ ДГКБ №3 г. Новосибирска с диагнозом ОКИ.

Работа поддержана Международным научно-техническим центром, проект ITSC 2935р.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухина А.А., Шигулин Г.А., Подколзин А.Т., Малеев В.В. и др. Калицивирусная инфекция // Инфекц. бол. — 2004. — Т.2. №2. — С. 64-73.
2. Подколзин А.Т., Мухина А.А., и др. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы // Инфекц. бол. — 2004. — Т.2. №4. — С. 85-91.
3. Bon F, K. Ambert-Balay R., Giraudon H., et al // Molecular Epidemiology of Caliciviruses Detected in Sporadic and Outbreak Cases

of Gastroenteritis in France from December 1998 to February 2004 // J. Clin. Microbiol. — 2005. — P. 4659-4664.

4. Carter M.J. Enterically infecting viruses: pathogenicity, transmission and significance for food and waterborne infection // J. App. Microbiol. — 2005. — Vol. 98. — P. 1354-1380.

5. Thornton A., Jennings-Conklin K, McCormick M. // Noroviruses: Agents in Outbreaks of Acute Gastroenteritis // Disaster Management & Response — Vol. 2. — №1. — P. 4-9.

Адрес для переписки: Сергей Александрович Боднев. Научный сотрудник лаборатории разработки средств экстренной профилактики ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Раб тел.: (383)3365895. e-mail: Bodnev@mail.ru

© ПАРЫГИНА О.Н., ОБУХОВА Т.М. — 2008

ВНУТРИБОЛЬНИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В ОТДЕЛЕНИЯХ ВТОРОГО ЭТАПА ВЫХАЖИВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ

О.Н. Парыгина, Т.М. Обухова

(Омская областная детская клиническая больница, Омская государственная медицинская академия)

Резюме. Представлены результаты изучения гнойно-септической и внутрибольничной заболеваемости новорожденных в стационаре второго этапа выхаживания новорожденных. Оценка уровня заболеваемости проведена на основе ретроспективного эпидемиологического анализа. Результаты исследования свидетельствуют, что одним из весомых факторов риска развития внутрибольничных инфекций является недоношенность.

Ключевые слова: гнойно-септические инфекции, внутрибольничные инфекции, стационар второго этапа выхаживания новорожденных.

INTRAHOSPITAL MORBIDITY IN THE DEPARTMENTS OF THE SECOND STAGE NEWBORNS NURSING

O.N.Parygina, T.M.Obukhova

(Omsk Children's Regional Hospital; Omsk State Medical Academy, Russia)

Summary. The results of the study related to purulent-septic and intrahospital morbidity in the departments of the second stage of newborns nursing have been presented. The estimation of the morbidity level has been carried out on the basis of retrospective epidemiological study analysis. The results of the research show that prematurity is one of the significant risk factors causing the development of intrahospital infections.

Key words: purulent-septic infections, intrahospital infections, the hospital of the second stage of newborns nursing.

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) являются актуальной проблемой здравоохранения в нашей стране, о чем свидетельствуют высокие уровни заболеваемости и летальности, значительный экономический и социальный ущерб [3-4]

По далеко неполным данным официальной статистики, ежегодно в РФ регистрируется 40-50 тыс. случаев ВБИ, однако исследования, выполненные учеными Центрального НИИ эпидемиологии, позволяют предположить, что их ежегодное количество составляет не менее 2-2,5 млн. (1-1,5% населения страны), а ежегодный экономический ущерб — более 5 млн. руб. [3-5].

Присоединение ВБИ к основному заболеванию сводит на нет результаты усилий на жизненно важных органах, перечеркивает усилия, затраченные на выхаживание новорожденных, увеличивает послеоперационную летальность, оказывает влияние на детскую летальность, увеличивает длительность пребывания больного в стационаре на 6-8 дней, а иногда и более [2].

Таким образом, изучение уровня распространения ВБИ среди новорожденных второго этапа выхаживания, выявление и идентификация бактериальных штаммов, участвующих в развитии внутрибольничных инфекций с определением факторов риска распространения ВБИ, являются весьма актуальными.

Целью настоящего исследования явились изучение распространения гнойно-септических инфекций новорожденных детей стационара второго этапа выхаживания. Сравнительная оценка ВБИ среди доношенных и недоношенных детей отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в зависимости от сроков госпитализации, определение факторов риска распространения ВБИ в стационаре второго этапа выхаживания новорожденных.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный эпидемиологический анализ 6492 медицинских карт новорожденных детей, проходивших лечение в отделениях второго этапа выхаживания недоношенных в 2000-2005 гг.

Из общего количества курированных в стационаре новорожденных, большая часть детей (45,69% или 2966) прошло через отделение патологии новорожденных (ОПН), через отделение для новорожденных недоношенных детей (ОННД) — 33,09% или 2148 пациентов; через отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) прошло 760 пациентов, что составило 11,70% от общего количества новорожденных и через Центр хирургии новорожденных — 618 (9,52%).

Все новорожденные дети были распределены на три когорты: 1 — новорожденные, у которых при поступлении в диагнозе была гнойно-септическая инфекция 628 (9,67%); 2 — новорожденные, у которых диагноз гнойно-септическая инфекция был выставлен в стационаре второго этапа выхаживания 1052 (16,20%); 3 — новорожденные без гнойно-септической инфекции 4812 (74,12%).

Несмотря на то, что когорта новорожденных курируемых в ОРИТ занимала по численности пациентов только третье место, высокие показатели заболевае-

мости новорожденных в этом отделении побудили нас провести более углубленный анализ именно этой когорты новорожденных (238 человек).

Новорожденные ОРИТ, у которых диагноз ГСИ был установлен в отделении реанимации, были сформированы в 2 группы: I — те, у которых признаки заболевания возникли в первые 72 часа после госпитализации (152 человека); II — признаки заболевания возникли после 72 часов от момента госпитализации (86 человек).

Более подробно были проанализированы медицинские карты новорожденных, у которых признаки инфицирования возникли спустя 72 ч от момента госпитализации (внутрибольничное инфицирование). Группа новорожденных с ВБИ была распределена по срокам возникновения ВБИ следующим образом: 4,5 сут., вторая, третья, четвертая, пятая и шестая пятидневки. Отдельно были проанализированы показатели заболеваемости и сроки возникновения ВБИ у доношенных и недоношенных новорожденных.

Результаты и обсуждение

Уровень заболеваемости гнойно-септическими инфекциями по стационару за анализируемый период составил 258,78 на 1000 курируемых детей (табл. 1). Наибольшее число новорожденных с диагнозом гнойно-септическая инфекция (I и II группы) прошло через отделение реанимации. Заболеваемость 578,95‰ была в 2,2 раза выше аналогичного показателя по стационару (258,78‰). Несколько ниже разница была отмечена в Центре хирургии новорожденных — в 1,8 раза (475,73‰). В ОННД и ОПН показатель составил 171,79 и 194,54 на 1000 курированных соответственно.

Значительное количество новорожденных поступило в стационар с диагнозом гнойно-септическая инфекция (I группа), при этом самые высокие показатели на 1000 курируемых отмечались в ОРИТ — 265,79 и Центре хирургии новорожденных — 263,75. В стационаре (II группа) диагноз гнойно-септической инфекции чаще был выставлен так же в ОРИТ 313,16 и Центре хирургии новорожденных — 211,97%.

В ОННД и ОПН эти показатели ниже — 124,30 и 140,26 соответственно. В связи с тем, что ведущее значение в формировании показателей ГСИ у новорожденных детей на втором этапе выхаживания имело отделение реанимации, нами был проведен углубленный анализ сроков возникновения ГСИ в ОРИТ.

Из 760 детей, прошедших через отделение реанимации, 440 были с диагнозом ГСИ, показатель 578,95 на 1000 курируемых. У половины из них (238 детей) диагноз ГСИ был выставлен в отделении (313,16‰).

Подавляющее большинство новорожденных детей 152 (63,87%) отделения реанимации и интенсивной терапии вошли в I группу, где признаки заболевания возникли в первые 72 ч, что свидетельствует о том, что большая часть новорожденных детей поступает на второй этап выхаживания с уже сформировавшимся очагом поражения.

В группу ВБИ были отнесены случаи инфекционных заболеваний, развившиеся у пациентов спустя 72 часа от

Таблица 1

Заболеваемости новорожденных Омской областной клинической больницы за период 2000-2005 гг. (на 1000 курированных детей)

Отделение	Всего детей новорожденных	Поступило с диагнозом ГСИ		Диагноз ГСИ установлен в отделении		Итого ГСИ		Поступило без ГСИ	
		абс	на 1000 поступивших в отделение	абс	на 1000 поступивших в отделение	абс	на 1000 поступивших в отделение	абс	на 1000 поступивших в отделение
ОРИТ	760	202	265,79	238	313,16	440	578,95	320	421,05
Центр хирургии новорожденных	618	163	263,75	131	211,97	294	475,73	324	524,27
ОННД	2148	102	47,49	267	124,30	369	171,79	1779	828,21
ОПН	2966	161	54,28	416	140,26	577	194,54	2389	805,46
Всего	6492	628	96,73	1052	162,05	1680	258,78	4812	741,22

момента госпитализации, с лабораторным подтверждением участия в этиологии штаммов микроорганизмов, формирующих популяцию госпитальной микрофлоры, а так же при подтверждении инфицирования в ходе проведения эпидемиологического расследования.

Таким образом, за период 2000-2005 гг. детальному изучению были подвергнуты 86 медицинских карт новорожденных детей, пациентов ОРИТ, у которых было выявлено 120 нозологических форм ВБИ, т.е. признаки ГСИ, развившиеся у пациентов спустя 72 ч от момента госпитализации появились у 39,9% новорожденных.

Из 120 нозологических форм — 88 было зарегистрировано у недоношенных и 36 у доношенных. Таким образом, количество нозологических форм ВБИ у недоношенных детей более чем в 2 раза больше, чем у доношенных.

Уровень внутрибольничной заболеваемости ГСИ среди новорожденных ОРИТ составил 125%. На первом месте среди внутрибольничных инфекций находится инфекции органов дыхания (61 случай) и составило половину (51,83%) в структуре ВБИ, на втором месте — поражение желудочно-кишечного тракта 28 случаев (23,33%), и только на третьем — генерализованные инфекции 19 (15,83%).

Отдельно следует отметить некротические энтероколиты (НЭК) новорожденных, так как высокие показатели заболеваемости этой нозоформой (52,08% у доношенных и 105,63% у недоношенных новорожденных) определены тем, что в соответствии с местным приказом Минздрава «Областная детская клиническая больница»

является коллектором этой патологии новорожденных.

По структуре заболеваемости доношенных и недоношенных новорожденных существенно не отличалась, тогда как уровень заболеваемости недоношенных новорожденных (654,93%), практически в два раза превышал аналогичный у доношенных новорожденных (364,58%). Общий показатель заболеваемости внутрибольничными инфекциями у недоношенных новорожденных достоверно выше, чем у доношенных новорожденных ($p < 0,001$).

Анализ внутрибольничной заболеваемости по срокам нахождения в ОРИТ позволил установить, что на четвертые сутки после госпитализации признаки ВБИ проявились у 16,67%; на пятые — 19,17%; наибольшее количество случаев (43,33%) было выявлено с 6 по 10 сутки и только 16,67% в следующую пятидневку (11-15 сут.).

Особенности эпидемического процесса ВБИ новорожденных в отделениях второго этапа выхаживания выявлялись для того, чтобы корректировать планирование мероприятий, направленных на снижение внутрибольничной заболеваемости и предотвращение вспышек.

Таким образом, наибольшее число детей с диагнозом гнойно-септическая инфекция проходит через отделение реанимации и интенсивной терапии. Уровень заболеваемости ВБИ у недоношенных детей значимо выше, чем у доношенных ($p < 0,001$). Одним из весомых факторов риска развития внутрибольничной инфекции у новорожденных детей является недоношенность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концепция профилактики внутрибольничных инфекций. — М., 1999.
2. Коршунова Г.С. // Эпидемиология инфекционные болезни. — 2002. — №6. — С.22-24.
3. Манилов А.А., Лазикова Г.Ф., Фролочкина Т.Н. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2000. — №5. — С.9-12.
4. Справочник госпитального эпидемиолога. / Под ред. Е.П. Ковалева, Н.А. Селина. — М., 1999.
5. Стасенко В.Л. Научные, методические и организационные основы профилактики внутрибольничных инфекций в стационарах для новорожденных детей (второй этап выхаживания): Автореф. док. мед. наук. — Омск, 2004.
6. Частная эпидемиология: Руководство для врачей. — М., 2002. — Т.1-2.

Адрес для переписки: Парыгина Ольга Николаевна. Государственное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница». Заведующая эпидемиологическим отделом. тел. 8-905-944-73-68. E-mail: oodkb@omskminzdrav.ru

© ШАРИФУЛИНА Н.Л., АИТОВ К.А. — 2008

АНАЛИЗ СМЕРТНОСТИ ОТ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СТАДИИ СПИД В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ В 2007 Г.

Н.Л. Шарифулина, К.А. Аитов
(Иркутский государственный медицинский университет)

Резюме. Основываясь на ретроспективном анализе историй болезней пациентов с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД, мы обозначили те эпидемические и клинические аспекты, которые характеризуют течение финальной стадии ВИЧ-инфекции, такие как принадлежность к той или иной социальной группе, пути заражения, изменения в клинических и лабораторных показателях как в сравнении с нормой, так и в динамике за время нахождения в стационаре, наличие сопутствующих и индикаторных заболеваний, а так же причины смерти.

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, летальность, оппортунистические инфекции, оппортунистическая флора.

THE ANALYSIS OF MORTALITY FOR HIV IN THE AIDS-STAGE IN IRKUTSK REGION IN 2007

N.L. Sharifulina, K.A. Aitov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. Basing on the retrospective analysis of medical histories of patients with HIV in a stage of AIDS we show those epidemical and clinical aspects, which characterize the final stage of HIV such as social groups, ways of infection, clinical and laboratorial changes, both in comparison with norm and during getting treatment in the clinic and also reasons of a death.

Key words: HIV, AIDS, mortality, opportunistic disease, opportunistic flora.

Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Иркутске и Иркутской области является весьма напряженной и неблагоприятной [1-4,6]. Неуклонно увеличивается число ВИЧ-инфицированных, приближающихся

в развитии заболевания к финальной стадии — стадии СПИД. Немаловажное значение играет то, что подавляющее число больных не имеет приверженности к высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ)

в силу того, что является вполне определенной группой населения, страдающей героиновой наркоманией.

Цель: провести анализ смертности от ВИЧ инфекции в стадии СПИД по возрастной структуре, изучить эпидемиологические особенности за 2007 год по Иркутску и Иркутской области.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 22 историй болезни умерших больных, проходивших лечение в Иркутской областной инфекционной клинической больнице с диагнозом ВИЧ-инфекция в стадии СПИД [5]. При анализе историй болезни были использованы такие методы, как статистический, с использованием программы «GVBasic», эпидемиологический, сравнительный анализ и анализ клинических данных.

Результаты и обсуждение

Анализ историй болезни больных, проходивших лечение в Иркутской областной клинической больнице (ИОИКБ), показал, что в эпидемический процесс ВИЧ-инфекцией вовлечена вполне определенная группа людей, имеющая в анамнезе парентеральное (внутривенное) употребление наркотических средств, в основном, героина. Так, из 22 больных внутривенно употребляли героин 90,9%, отрицали его употребление 9,1%. В возрастной структуре заболеваемости подавляющее большинство пациентов были в возрасте от 23 до 38 лет (95,5%), в то время как удельный вес заболеваемости в группе до 50 лет составил 4,5%. У 86,4% больных выявлены хронические вирусные гепатиты (ХВГ) как сопутствующее заболевание: у 9% больных был выявлен ХВГ В+С и у 72,7% ХВГ С. Среди находившихся на лечении лица мужского пола составили 72,7%, женского — 27,3%, Средний возраст составил 30,4±5,3 года.

Большинство наблюдаемых больных были жителями г. Иркутска (68,2%) и Иркутской области (31,8%). Значительная часть больных проживала в благоустроенных квартирах (77,3%) и в частных домах (13,6%), однако 9,1% больных были лицами без определенного места жительства. Безработными оказались 68,2% наблюдаемых пациентов, работающими 27,2% и 4,6% составила группа учащихся и студентов.

Интересным показалось соотношение количества поступивших больных со временем лабораторного подтверждения у них диагноза ВИЧ-инфекции (рис. 1).

Большой удельный вес умерших в впервые выявленной у них ВИЧ-инфекцией в 2007 году, вероятнее всего, объясняется давним их инфицированием и поздней диагностикой.

Средняя длительность заболевания составила 42,6±12,2 суток с момента появления первых жалоб до наступления смерти, а среднее количество проведенных койко-дней равнялось 8,59±2,39 сут.

На момент поступления у большинства больных в клинической картине преобладали следующие симптомы в убывающем порядке: увеличение размеров печени — 95,5%; кандидозное поражение полости рта и глотки — 66,6%; рвота — 45,5%; диарея — 45,5%; субиктеричность кожных покровов — 13,6%; менингеальные симптомы — 9,1%. Средняя температура на момент поступления составила 38,5[±0,25 С.

При лабораторных ис-

следованиях биологических жидкостей и мазков из рта, зева и носа в 50% случаев были выявлены следующие возбудители и их ассоциации: в спинномозговой жидкости — у 13,63% пациентов *H.infl.*, *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *St.aureus*, дрожжевые клетки. Из них у 33% ассоциация *H. infl.*, *S.pneumoniae*, *N. meningitidis*, у 33% *St. aureus*, и у 33% дрожжевые клетки; в фекалиях — у 9,90% больных *Candida albicans*; в мокроте — у 4,54% больных *Candida albicans*; в зеве и носе — у 13,63% больных *Candida albicans* и *St.aureus*, из них у 33% оба возбудителя в ассоциации; в полости рта — у 9,09% больных *Candida albicans*; в моче — у 4,54% больных ассоциация *St.haemoliticus*, *Pr.mirabilis*; в крови — у 31,8% больных *St. haemoliticus*, *Staph. warneri*, *Micrococcus sp.*, *St. aureus*, *Candida albicans*, *St. gallinarum*, из них у 14,2% ассоциация *Candida albicans*, *St. gallinarum*, и у 14,2% ассоциация *St.gallinarum*, *St.aureus*.

Из индикаторных заболеваний при поступлении у 2 больных (9,1% случаев) выявлялась цитомегаловирусная инфекция в сочетании с герпетической инфекцией. В 4,5% случаев диагностирован сифилис.

При анализе биохимических показателей крови было выявлено повышение следующих показателей по сравнению с нормой: уровень общего билирубина был повышен у 45,45% больных (38,4±7,98); уровень АЛТ у 45,45% (61,0±11,23), уровень АСТ у 77,27% (92,24±13,95). Тимоловая проба превысила норму у 72,72% больных (7,8±1,05), притом, что сулемовая у всех находилась в пределах нормы, повышение уровня креатинина было зафиксировано у 66,66% больных женского пола и 31,25% мужского, мочевины у 66,66%, альфа-амилазы крови у 25%. Отметилось так же снижение некоторых показателей, таких как общий белок в 50% случаев (52,78±3,42), и гематокрита в 52,9% случаев (36,5±1,97).

На момент поступления были зафиксированы следующие изменения в картине крови: снижение гемоглобина в 47,6% случаев. Среднее значение составило 117,3±5,4 г/л; повышение количества лейкоцитов в 38,1% случаев и снижение его в 33,3% случаев; повышение СОЭ в 80,9% случаев, у 53% (42,8%) из них в пределах 35 -62 мм/ч и составило в среднем 32,6 мм/ч; у 57,14% больных формула имела резко выраженный сдвиг влево. В 95,2% случаев отметилось снижение количества лимфоцитов, причем у 71,4% из них их количество находилось в пределах от 1 до 8. В среднем 10,7% от содержания всех форменных элементов.

При исследовании последнего анализа крови были зафиксированы следующие изменения: снижение гемоглобина в 52,9% случаев (в среднем 114,8±4,6 г/л); повышение количества лейкоцитов в 58,8% случаев и снижение его в 11,7% случаев; повышение СОЭ в 70,5% случаев, в 58,8% из них от 35 до 71 мм/ч, в среднем составило 33,8 мм/ч; снижение количества лимфоцитов отмечалось у 88,2% больных, у 70,5% из них их количество находилось в пределах от 1 до 8 в среднем 11,8% от содержания всех форменных элементов.



Рис. 1. Показатели смертности от ВИЧ-инфекции в стадии СПИД с момента установления диагноза по данным ИОИКБ.

Таблица 1

Изменения картины крови больных ВИЧ в стадии СПИД в динамике от момента поступления до смерти (n=22)

Показатели	На момент поступления	На момент смерти	P
Гемоглобин, г/л	117,3 ± 5,4	114,8 ± 4,6	0,35
СОЭ, мм/ч	32,6 ± 3,8	33,8 ± 5,26	0,18
Лимфоциты, %	10,7 ± 2,8	11,8 ± 3,6	0,24

Среди причин смерти больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД ведущую роль играл туберкулез, явившийся основной причиной смерти у 9 (40,9%) больных. Из них у 8 (88,9%) больных летальный исход наступил в результате генерализации процесса и лишь у 1 (9,1%) в результате развития двусторонней казеозной тотальной пневмонии. Второе место среди причин, вызвавших смерть четырех больных (18,2% случаев), делят между собой бактериальный эндокардит, осложнившийся септикопиемией с развитием полиорганной недостаточности — 18,2% случаев летальных исходов, и полисегментарная пневмония -18,2% случаев летальных исходов. В 50% из них (у двух больных) была подтверждена пневмоцистная природа заболевания. Так же у четырех больных (18,2% случаев) причиной смерти послужил менингоэнцефалит различной этиологии: у 1 больного это был инфильтративно-некротический менингоэнцефалит, а у 3 больных серозно-некротический и серозный, что предполагает, очевидно, вирусную природу заболевания, что нашло свое подтверждение в диагнозе одного из поступивших с клещевым энцефалитом. И лишь у одного (4,5%) причиной смерти послужила полиорганная недостаточность на фоне истощения и дистрофических изменений внутренних органов.

Таким образом, 81,7% больных в качестве сопутствующего заболевания имели ХВГ С (72,7%) или ХВГ В+С (9%). В абсолютных цифрах: ХВГ С : ХВГ В+С = 89,5% : 10,5%. Большинство госпитализированных (90,9%) имели в анамнезе героинового наркоманию. В возрастной структуре заболеваемости подавляющее большинство занимала возрастная группа от 23 до 38 лет — 95,5%. 68,2% госпитализированных являлись безработными, 27,2% работающими на различных производствах и 4,6% составила группа учащихся и студентов. Исходя из соотношения количества поступивших больных со временем лабораторного подтверждения у них диагноза ВИЧ-инфекции, может иметь место подтверждение о длительности течения ВИЧ-инфекции перед ее переходом в стадию СПИД, о чем говорит больший процент госпитализированных с установленным у них диагнозом ВИЧ в более ранние сроки. 1999 —

17,6%; 2001 — 17,6%; 2002 — 11,8%; 2005 — 5,9%; 2006 — 5,9%; 2007 — 41,2%. Настораживает большой (41,2%) удельный вес впервые выявленных в 2007 г. больных с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД, что связано, очевидно, с давним инфицированием и поздней диагностикой. При лабораторных исследованиях биологических жидкостей и мазков изо рта, зева и носа наблюдается определенная корреляция между возбудителем и местом его локализации. Так, из желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей в подавляющем большинстве случаев была выделена *Candida albicans*: в фекалиях — у 9,90% больных; в мокроте — у 4,54% больных; в зеве и носе — у 13,63% больных *Candida albicans* и *St. aureus*, из них у 33% оба возбудителя в ассоциации; в полости рта — у 9,09% больных; Напротив, в крови, ликворе и моче главенствующую роль играет патогенная и условно-патогенная микрофлора, а так же микробные ассоциации: в моче — у 4,54% больных ассоциация *St. haemolyticus*, *Pr.mirabilis*; в крови — у 31,8% больных *St. haemolyticus*, *Staph. warneri*, *Micrococcus sp.*, *St. aureus*, *Candida albicans*, *St. gallinarum*, из них у 14,2% ассоциация *Candida albicans*, *St. gallinarum*, и у 14,2% ассоциация *St.gallinarum*, *St.aureus*; в спинномозговой жидкости — у 13,63% пациентов *H. infl.*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *St. aureus*, дрожжевые клетки;

При исследовании картины крови в динамике выявлены тенденции:

— к снижению уровня гемоглобина в процессе нахождения в стационаре со средних значений 117,3 г/л до 114,8 г/л, при всем том, что удельный вес больных со снижением его уровня увеличился за время нахождения в стационаре 47,6% до 52,9%.

— к снижению количества больных с повышенной СОЭ за время их нахождения в стационаре с 80,9% до 70,5% но с увеличением её в среднем от 32,6 мм/ч до 33,8 мм/ч.

— к уменьшению количества больных с крайне низким (1–8%) содержанием лимфоцитов с 95,2% до 88,2%. Отмечалось повышение их уровня от 10,7% до 11,8% от уровня всех форменных элементов крови.

В структуре смертности ВИЧ-инфицированных в стадии СПИД ведущую роль играет генерализация туберкулезного процесса, явившаяся причиной смерти в 40,9% случаев. Далее в равной степени следуют инфекционный эндокардит, осложнившийся септикопиемией — 18,2%; полисегментарная пневмония -18,2%; менингоэнцефалит различной этиологии — 18,2%; в 4,5% случаев причиной смерти послужила полиорганная недостаточность на фоне истощения и дистрофических изменений внутренних органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баянова Т.А., Борисов В.А., Ботвинкин А.Д. Анализ вторичной заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных больных, поступивших для стационарного лечения в инфекционную больницу (по материалам Иркутской области) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2007. — №6. — С. 69-73.
2. Борисов В.А., Чернышева А.С., Губанова Л.И. и др. Клинические особенности течения инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных // Журнал инфекционной патологии (Иркутск). — 2003. — Т. 10, №4. — С. 26-27.
3. Калягин А.Н., Зимина И.А., Горбачёва М.В. Пневмоцистная пневмония в Иркутске. // Журнал инфекционной патологии (Иркутск). — 2005. — №3-4. — С. 96-97.
4. Лиханова Н.А., Паишкова М.Ю., Лысанов Ю.И. Основные характеристики эпидемиологического процесса распространения ВИЧ-инфекции в Иркутске // Журнал инфекционной патологии (Иркутск). — 2003. — Т. 10, №4. — Иркутск. — С. 64-65.
5. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД. — М., 1996. — С. 179-229.
6. Сячина Е.А., Цветков Б.В., Ракина Ю.Н. и др. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в Иркутской области // Журнал инфекционной патологии (Иркутск). — 2004. — Т. 11, № 3-4. — Иркутск. — С. 111-113.

Адрес для переписки: Шарифулина Наталья Леонидовна — врач-интерн кафедры инфекционных болезней ИГМУ; Иркутск, ул. Маршала Конева, 90; тел: 89149503276; рабочий — (3952) 593569.

РОЛЬ ЭКОЛОГО-ПАЗАРИТОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В СНИЖЕНИИ ЦИРКУЛЯЦИИ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ НА ТЕРРИТОРИИ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ

М.В. Буряк, Н.С. Малышева

(Курский государственный университет, Научно-исследовательская лаборатория «Паразитология», г. Курск)

Резюме. На территории Курской области осуществляется эколого-паразитологический мониторинг по описторхозу, в рамках которого изучается ситуация по зараженности промежуточных и дополнительных хозяев *Opisthorchis felineus*. Для изучения инвазивности моллюсков семейства *Bithyniidae* личиночными стадиями описторхид было исследовано 2785 моллюсков. Из общего числа собранных моллюсков зараженными оказались 74 экземпляра, что составило 2,7%. Для изучения зараженности рыбы семейства *Sypriniidae* метацеркариями описторхид было исследовано 1155 рыб, относящихся к 8 видам. Зараженными оказалось 75, что составило 6,5%. В качестве второго промежуточного хозяина на исследуемой территории зарегистрировано 4 вида карповых рыб: плотва, лещ, красноперка, густера с экстенсивностью инвазии 18,4%, 12,7%, 9,4%, 5,3% соответственно.

Ключевые слова: эколого-паразитологический мониторинг, описторхоз, Курская область.

THE ROLE OF ECOLOGICAL AND PARASITOLOGICAL MONITORING IN THE REDUCTION OF CIRCULATION OF OPISTORCHOSIS INFECTION ON THE TERRITORY OF THE KURSK REGION

M. V. Buryak, N. S. Malisheva

(Kursk State University, Laboratory "Parasitology", Kursk, Russia)

Summary. One represents the original data on prevalence of *O. felineus* infection on the territory of the Kursk Region. Of the total number (2785 specimens) mollusks collected 74 specimens turned out to be contaminated, which amounted to 2,7%. Some fish attributed to *Sypriniidae* are the intermediate hosts for *O. felineus*. Among 1155 specimens of fish examined 75 were found to be carriers of metacercaria of *Opisthorchis* (6,5%). They play the dominating role in accumulation of infective elements and circulation of *O. felineus* parasitic system.

Key words: ecological and parasitological monitoring, opisthorchosis, Kursk Region.

Описторхоз — это природно-очаговое заболевание, которое представляет важную экологическую проблему, связанную с интенсивным загрязнением окружающей среды, включающую не только медицинский аспект, но и биологический.

Анализ природных факторов показал, что на территории Курской области имеются все условия для прохождения *O. felineus* всего цикла развития.

Курская область характеризуется густой сетью пресных водоемов, обилием в них рыбы семейства карповых, наличием первых промежуточных хозяев *O. felineus* — моллюсков семейства *Bithyniidae*. Населением употребляется в пищу свежая рыба, зачастую недостаточно термически обработанная и непросоленная, а также скармливается живая рыба и рыбные отбросы животным (кошкам, собакам, свиньям). В сопредельных областях (Воронежская, Белгородская, Липецкая, Брянская, Сумская (Украина)) отмечаются очаги описторхоза, поэтому мы не можем исключать возможности циркуляции и формирования эндемичных территорий по данному гельминтозу в условиях Курской области.

Целью работы являлось изучение распространения описторхозной инвазии среди первых — моллюсков семейства *Bithyniidae* и вторых промежуточных хозяев — рыбы семейства *Sypriniidae* личиночными стадиями *O. felineus* в различных районах Курской области.

Материалы и методы

Работа осуществлялась на базе научно-исследовательской лаборатории «Паразитология» Курского государственного университета, начиная с 2005 года. Сбор материала проводился в Железногорском, Рыльском, Курчатовском, Курском, Горшеченском районах Курской области.

Для изучения зараженности моллюсков семейства *Bithyniidae* личиночными стадиями описторхид было исследовано 2785 моллюсков в течение 2005-2008 годов. Малакологические исследования проведены на 372 участках — прибрежных зон рек Сейм, Реут, Тускарь, Рать, Большая Курица, Бык, Рыло, Апочка, Ржавчик, Оскол. Исследования проводили вблизи населенных

пунктов в местах более интенсивного вылова рыбы. Сбор моллюсков осуществляли в летний период в дневное время суток. Возраст их определяли по высоте раковин [1]. Обследовали донную поверхность, подводные части растений, погруженные в воду ветви деревьев и их фрагменты.

Для изучения зараженности рыбы семейства *Sypriniidae* личиночными стадиями (метацеркариями) описторхид было исследовано 1155 рыб, относящихся к 7 видам: плотва, красноперка, густера, укляка, карась серебряный, лещ, верховка. Рыбу отлавливали самостоятельно с помощью удочка или брали у местных рыбаков за период полевых исследований в 2005-2008 гг. на участках исследуемых водоемов. Рыб разделяли на размерные (возрастные) группы и исследовали на наличие метацеркарий методом компрессии [2] под микроскопом Биомед-4. Одновременно с паразитологическим проводили биоанализ исследуемой рыбы, включающий: измерение линейных размеров и массы тела, определение пола и возраста рыб. Возраст определялся по чешуе.

Результаты и обсуждение

На территории Курской области в качестве первого промежуточного хозяина *O. felineus* нами зарегистрировано два вида моллюсков из семейства *Bithyniidae*: *Bithynia tentaculata* и *Codiella inflata*. Эти моллюски обычные обитатели пресноводных биоценозов в условиях Курской области. Надо отметить, что *Bithynia tentaculata* встречается гораздо чаще и является фоновым видом. *Codiella inflata* была обнаружена в единичных экземплярах, но, результаты наших исследований показали, что зараженность последних патретами *O. felineus* в несколько раз выше. Так, зараженность *B. tentaculata* составляет 2,3%, а *Codiella inflata* — 8,7%.

Из общего числа собранных моллюсков зараженными оказались 34 экземпляра, что составило 7,9%.

Максимальные показатели встречаемости паразитов *O. felineus* у моллюсков семейства *Bithyniidae* зарегистрированы на территории Рыльского района (3,4%), минимальные — в Горшеченском районе (1,96%) (рис. 1).

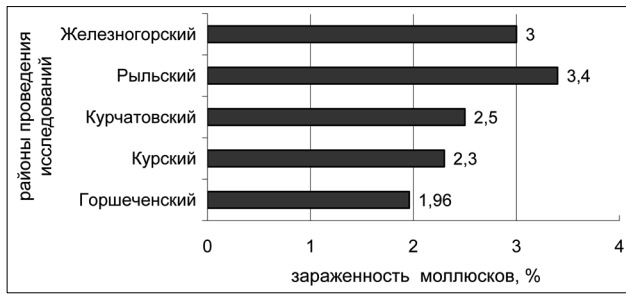


Рис. 1. Зараженность моллюсков паразитами *O. felineus* в районах Курской области.

Из 1155 экземпляров рыбы зараженными метацеркариями *O. felineus* оказалось 75, что составило 6,5%.

Зараженная рыба обнаружена во всех исследуемых районах (рис. 2). Максимальные показатели зараженности рыбы зарегистрированы в Рыльском районе (9,7%), минимальные — в Горшеченском районе (1,3%).

По нашим данным в качестве второго промежуточного хозяина на исследуемой территории зарегистрировано 4 вида карповых рыб: плотва (18,4%), лещ (12,7%), красноперка (9,4%), густера (5,3%).

Для вычисления интенсивности инвазии произведены подсчеты числа метацеркарий описторхид в карповых рыбах. От каждого экземпляра рыбы исследовалась навеска мышечной ткани равная 1 г. Наиболее высокие показатели интенсивности инвазии отмечены у плотвы — 9,6, далее следует лещ и густера, соответственно — 6,3 и 4,5, минимальные показатели регистрируются у красноперки — 1,3.

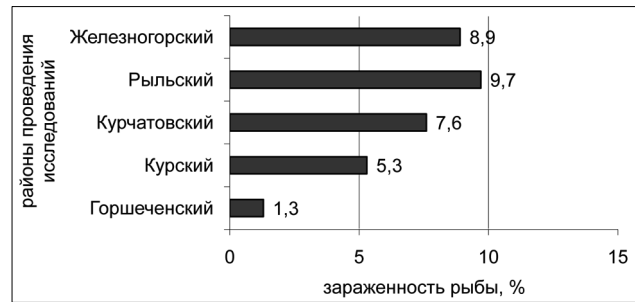


Рис. 2. Зараженность рыбы метацеркариями *O. felineus* в районах Курской области.

Таким образом, в результате эколого-паразитологического мониторинга на территории Курской области были выявлены яйца *O. felineus* в почве, в водах поверхностных водных объектах, что и побудило нас к изучению проблемы описторхоза. В качестве первых промежуточных хозяев *O. felineus* на изучаемой территории зарегистрированы моллюски двух видов: *Bithynia tentaculata* (2,3%) и *Codiella inflata* (8,7%). По нашим данным, в качестве второго промежуточного хозяина *O. felineus* на территории Курской области зарегистрировано четыре вида карповых рыб: плотва (18,4%), лещ (12,7%), красноперка (9,4%), густера (5,3%). Таким образом, результаты наших исследований указывают на наличие риска заражения населения описторхозом при употреблении в пищу необеззараженной рыбы семейства *Cyprinidae*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бээр С.А. Биология возбудителя описторхоза. — М.: КМК, 2005. — С. 336.

2. Описторхоз: теория и практика / Под ред. В.П. Сергиева, С.А. Бээр. — М., 1989.

Адрес для переписки: Буряк Мария Викторовна, аспирант кафедры зоологии и теории эволюции КГУ, malisheva64@mail.ru. 8(4712)58-82-84.

© ТКАЧЕНКО Л.И., САННИКОВА И.В. — 2008

ПРОБЛЕМА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

Л.И. Ткаченко, И.В. Санникова
(Ставропольская государственная медицинская академия)

Резюме. Ретроспективный эпидемиологический анализ показал, что Ставропольский край является относительно благополучным регионом по парентеральным вирусным гепатитам. За период 1998-2007гг. наметилась тенденция к стабилизации эпидемического процесса при острых вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения при росте показателей носительства и хронических форм болезни. В эпидемический процесс преимущественно вовлечено социально не адаптированное, городское население. С учетом роста числа наркопотребителей, ситуация по парентеральным вирусным гепатитам остается серьезной.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, эпидемиологический анализ, Ставропольский край.

THE PROBLEM OF PARENTERAL VIRAL HEPATITIS IN STAVROPOL REGION

L.I. Tkachenko, I.V. Sannikova
(Stavropol State Medical Academy, Russia)

Summary. Retrospective epidemical analysis shows that Stavropol region is relatively successfue region on parenteral viral hepatitis. Since 1998 to 2007 fixed tendency to stabilization of epidemical process on acute virus hepatitis with parenteral mechanism of infection in growing indices of vector and chronic forms of disease. Primary social not adapted population involved in epidemical process. With growing number of drug users situation with parenteral viral hepatitis stay serious.

Key words: virus hepatitis, epidemical analysis, Stavropol region.

Одной из основных проблем медицинской науки являются вирусные гепатиты. По данным ВОЗ, в мире инфицировано ок. 1 млрд. человек, ежегодно заболевает 250 млн. и умирает более 3 млн. В России отмечается рост числа случаев вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи, которые приносят вред здо-

ровью населения, являются причиной формирования хронических гепатитов, циррозов, гепатоцеллюлярной карциномы, длительной или стойкой потери трудоспособности и летальных исходов. Трудоемка и не всегда возможна этиологическая расшифровка диагноза, высоки затраты на лечение и реабилитацию больных.

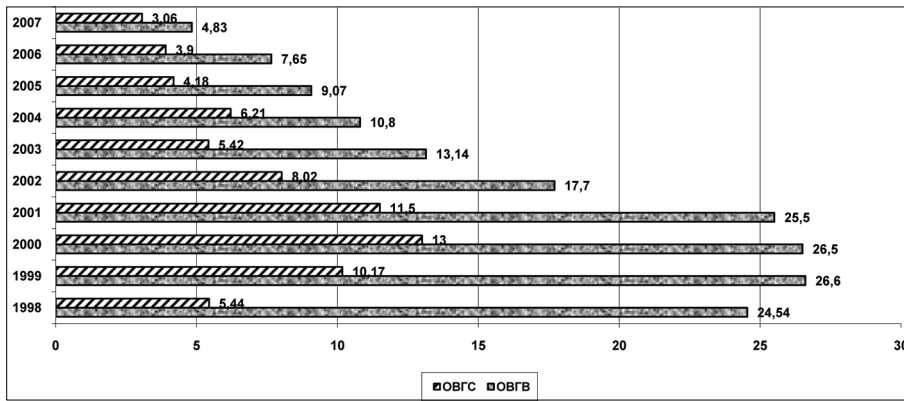


Рис. 1. Заболеваемость ОВГ и ОВГВ в Ставропольском крае (на 100 тыс. населения).

В силу того, что в эпидемиологический процесс вовлечены преимущественно молодые, трудоспособные люди 15-30 лет, возможности вертикальной передачи вирусов, дорогостоящего лечения — парентеральные вирусные гепатиты представляют собой реальную угрозу здоровью нации.

Целью настоящего исследования было изучение тенденции в развитии эпидемиологического процесса при парентеральных вирусных гепатитах в Ставропольском крае для разработки адекватных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости вирусными гепатитами с парентеральным механизмом заражения на территории Ставропольского края с 1998 по 2007 гг. по материалам официальной регистрации краевого центра Госсанэпиднадзора и Министерства здравоохранения Ставропольского края.

Результаты исследования обработаны общепринятыми методами статистически здравоохранения.

Результаты и обсуждение

Вирусные гепатиты (острые и хронические) в структуре инфекционной заболеваемости края (без гриппа и ОРВИ) составили в 2007 г. — 4%, что на 1,6% меньше по сравнению с 2006г. 5,6% (в 2005 г. — 5,4%). Заболеваемость острым вирусным гепатитом В снизилась на 36%, острым вирусным гепатитом С — на 20%. Доля регистрируемых микст- вирусных гепатитов из числа острых вирусных гепатитов осталась на прежнем уровне — 4%, в 2006 г. В их структуре 100% составляет сочетание ВГВ + ВГС (в 2005 г. — 91%).

По сравнению с 1998 годом заболеваемость острым вирусным гепатитом С снизилась в 1,8 раза, острым вирусным гепатитом В в 5 раз. Показатели заболеваемости острыми вирусными гепатитами не отличаются от показателей РФ.

Максимальные показатели заболеваемости острыми вирусными гепатитами регистрировались в период с 1999 по 2002 гг.

Рост заболеваний хроническими впервые установленными гепатитами В и С по сравнению с 1999г. увеличился при вирусном гепатите В в 1,9 раза, при С — с 3 раза, хотя по сравнению с 2006 годом наметилась тенденция к снижению вирусного гепатита В — на 6%, вирусного гепатита С — на 13,5%. В их структуре ведущее место занимает хронический вирусный гепатит С — 69,9%; в 2006

г. — 72,7%. На долю впервые установленного хронического вирусного гепатита В пришлось 29,6%, в 2006 г. — 27,2% (2005 г. — 28,8%), Удельный вес больных с впервые выявленными хроническими вирусными гепатитами сочетанной этиологии (микст-гепатит В + С) составил 0,5%, 4,8% в 2006 г.

Хронические вирусные гепатиты регистрировались во всех районах края. Показатели заболеваемости в городах превышали краевые в 2,5-2,4 раза. Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В не отличалась от показателей РФ, а по

хроническому вирусному гепатиту С была на 9% меньше.

По-прежнему, наиболее интенсивно в эпидемиологический процесс вовлекалось городское население: 61% при ОВГВ, 74% при ХВГВ и 65% при ОВГС и 80,5% при ХВГС.

ВГВ остаётся инфекцией взрослых, на долю которых пришлось 99,3% (94,2% в 2006г.) от всех зарегистрированных случаев. Наиболее поражаемым контингентом являются лица молодого трудоспособного возраста 15-19 (12,3 на 100 000 населения данной возрастной группы) и 20-29 лет (22,5), которые интенсивно вовлекаются в эпидемиологический процесс вследствие распространения наркомании и рискованного сексуального поведения.

В крае остается высоким показатель носительства HBV, с тенденцией к уменьшению по сравнению с 2006 г. на 7,5% (35,7 на 100 000 населения; 2006 г. — 38,5 на 100 000 населения). Соотношение числа вирусносителей к числу больных хроническим вирусным гепатитом В в крае в 2007 г. составило 2,5:1 (в 2006 г. 2,8:1).

На 2,2% увеличился показатель носительства HCV. По сравнению с показателями РФ, в крае сложилась более благоприятная обстановка: носительство HBsAg в крае меньше, чем в РФ на 19,5%, а HCV — на 29,4%.

Острых форм вирусного гепатита С у детей до 14 лет не выявлено. Заболеваемость детей до 14 лет острым вирусным гепатитом В снизилась в 11,8 раза.

В 2006 г. удельный вес эпидемиологически расшифрованных случаев вирусного гепатита В составил 46% (2005 г. — 44%). На долю естественных путей передачи вируса пришлось 42,0% (2005 г. — 59,3%) от установленных путей передачи, в том числе на половой — 32,6% (44,4%), бытовой (контакт с источниками инфекции в условиях быта) — 8,4% (13,0%), вертикальный — 1,1% (1,9%). Одним из ведущих путей передачи вируса остается заражение при внутривенном введении наркотических препаратов — 29,5% (2005 г. — 25%) от установленных случаев. На долю внутрибольничного инфицирования вирусным ге-

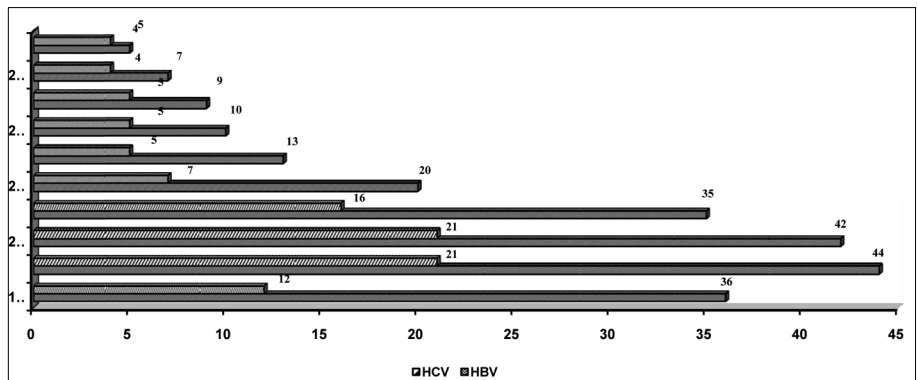


Рис. 2. Заболеваемость острым вирусным гепатитом В и острым вирусным гепатитом С в Российской Федерации.

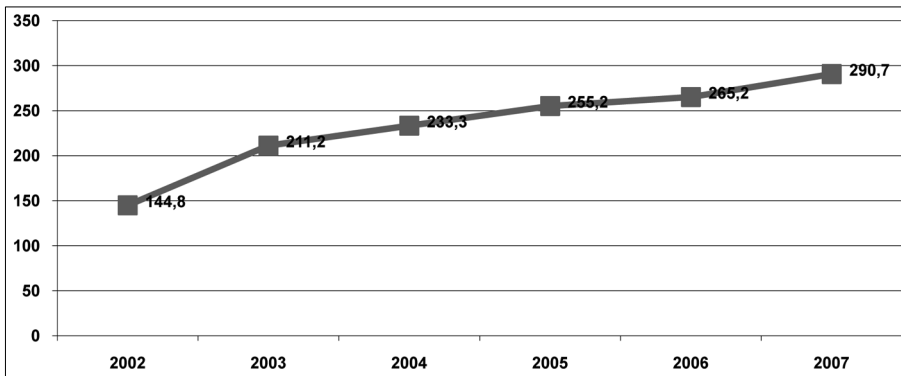


Рис. 3. Заболеваемость наркоманией в Ставропольском крае (на 100 тыс. населения)

патитом В пришлось 2,1% от установленных причин против 4,6% в 2005 г.

За последние 5 лет было госпитализировано в стационары края на 25,3% больше больных с заболеваниями печени. Умерло на 22,6% больше.

С профилактической целью лабораторно обследовано на носительство HBsAg 212991 человек (2005 г. — 212808 человек). Охват подлежащих обследованию увеличился до 97,3% против 96,8% в 2005 г., при этом удельный вес положительных находок остался на том же уровне (2006 г. маркеры обнаружены у 2,5% обследованных, в 2005 г. — 2,2%). С диагностической целью HBsAg обнаружен в 97,1% случаях заболевших острым вирусным гепатитом В (в 2005 г. — 97,6%), остальные случаи ВГВ подтверждены обнаружением других маркеров (anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc-IgM, сум. IgM+IgG) — 2,9% (в 2005 г. — 2,4%).

С профилактической целью лабораторно обследовано на носительство анти — HCV 211947 чел. (2005 г. — 209610 чел.). Процент охвата от подлежащих обследованию в 2006 г. составил 96,7% (в 2005 г. — 95,5%). Удельный вес положительных находок в 2006 г. на уровне прошлых лет 5,8% (в 2005 г. — 5,7%). С диагностической целью анти-HCV обнаружен в 100% случаях заболевших острым и хроническим вирусным гепатитом С.

Вакцинация против вирусного гепатита В в 2006 г. проводилась в рамках Национального календаря профилактических прививок и Национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения по разделу дополнительная иммунизация. Показатели охвата иммунизацией в декретированные сроки (12 и 24 месяцев жизни) по итогам 2006 г. составили 97,7% и 99,4% соответственно (2005 г. — 97,0% и 97,6%). Законченную вакцинацию получили 97,6% человек от запланированного количества.

Проблемным вопросом для края остается защита от вирусного гепатита В медицинских работников групп риска. Прививки проводились на всех территориях края. За период с 2000 по 2006 г. было иммунизировано

но 57,0% специалистов от числа подлежащих вакцинации.

Частота носительства HBsAg, выявляемая по результатам плановых обследований медицинских работников в 2006 г. составила 1,5% от числа обследованных (в 2005 г. — 1,3%). Заболеваемость вирусным гепатитом В медицинских работников снизилась на 8,8% с 14,7 на 100 000 этой профессиональной группы в 2005 г. до 13,4 — в 2006 г. Случаев вирусного гепатита В среди медработников по роду своей деятельности, контактирующих с кровью и ее компо-

нентами в 2006 г., как и в 2005-2004 г.г. не зарегистрировано.

На диспансерном учете в Ставропольском крае состоит 830 медицинских работника по поводу различных поражений печени.

Наиболее неудовлетворительно на маркеры гемоконтактных гепатитов проводится обследование пациентов наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, которые являются одной из значительных групп риска. Так, в 2006 г. были обследованы на HBsAg 75,4% от числа подлежащих (в 2005 г. — 68,6%), на aHCV — 74,2% (в 2005 г. — 67,5%). При этом частота выявления маркеров среди этого контингента достаточно высока — 3,3% в очагах гепатита В; 20,1% в очагах гепатита С (в 2005 г. 3,8% и 20,9% соответственно).

Контактные в очагах носителей вируса и больных хроническими гепатитами в 2006 г. были обследованы на HBsAg на 73,0% от числа подлежащих (в 2005 г. — 71,1%), на aHCV — 72,6% от числа подлежащих (в 2005 г. — 66,5%). При этом частота выявления маркеров среди контактных достаточно высока — 8,0% в очагах гепатита В, 12,3% в очагах гепатита С (в 2005 г. 4,7% и 7,5% соответственно).

За последние 5 лет заболеваемость наркоманией в крае увеличилась в 2 раза.

Учитывая эпидемиологическую особенность вируса гепатита С, отсутствие специфической профилактики, рост числа наркопотребителей — прогноз по этой инфекции остаётся неблагоприятным.

Таким образом, за период 1998-2007 гг. наметилась тенденция к стабилизации эпидемического процесса при острых вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения при росте показателей носительства и хронических форм болезни. В эпидемический процесс преимущественно вовлечено социально не адаптированное, городское население. При продолжающемся росте числа наркопотребителей — прогноз по парентеральным вирусным гепатитам остается серьезным.

Адрес для переписки: Ткаченко Лариса Ивановна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Ставропольской государственной медицинской академии. E-mail: larisa308@mail.ru

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© АВАНЕСЯН А.В. — 2008

КОЭВОЛЮЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ПАЗАРИТА И ХОЗЯИНА В ИЗОЛИРОВАННЫХ РЕГИОНАХ

А.В. Аванесян

(Российский государственный педагогический университет А.И. Герцена, г. Санкт-Петербург)

Резюме. Коэволюция хозяев и их паразитов является многосторонним и недостаточно изученным процессом. Система моллюск-трематода служит удобной моделью для понимания таких эволюционных вопросов, как резистентность и чувствительность хозяев к паразитам, их популяционная динамика и генетическая вариабельность. Основная цель данной работы — анализ коэволюционных аспектов в системе моллюск-трематода на примере гастропод озера Танганьика, с использованием молекулярных и филогенетических методов, а также литературных источников. Предварительные результаты показали, что в озере Танганьика доминирующими являются гастроподы пяти родов: *Lavigeria*, *Reymondia*, *Spekia*, *Paramelania*, *Vinundu*. Среди паразитофауны этих видов моллюсков выделены представители семейств Strigeidae и Opisthorchidae, использующие специфических моллюсков-хозяев.

Ключевые слова: коэволюция, моллюск-трематода, Танганьика.

CO-EVOLUTIONARY ASPECTS OF HOST-PARASITE INTERACTIONS FOR ISOLATED AREAS

A. V. Avanesyan

(Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, Russia)

Summary. Coevolution of hosts and their parasites is a multidimensional process that is not well understood. The snail-trematode system is convenient model for investigating evolutionary questions, such as host resistance or susceptibility to parasite, population dynamics of host and their parasites, and host-parasite genetic variability. The primary objective of the research is to analyze coevolutionary aspects in snail-trematode system for Tanganyikan gastropod species based on a phylogenetic analysis of molecular and morphological data, and literature sources. The preliminary results demonstrated that dominate gastropods of Lake Tanganyika included members of five endemic genera: *Lavigeria*, *Reymondia*, *Spekia*, *Paramelania*, *Vinundu*. Among their trematode parasites are members of Strigeidae and Opisthorchidae families, which use specific snail hosts.

Key words: coevolution, snail-trematode, Tanganyikan.

В соответствии с одним из первых определений, **коэволюция** — это «изменение биологического объекта, запускаемое изменением другого значимого объекта» [5]. Коэволюция имеет место на разных уровнях организации живого.

Отношения паразита и хозяина, которые являются одним из примеров коэволюции, наиболее изучены на клеточном, видовом и популяционном уровнях организации [6]. Молекулярный уровень этих взаимоотношений в настоящее время остается мало изученным.

В целом, коэволюция паразитов и их хозяев происходит благодаря взаимной эволюции резистентности хозяина и вирулентности паразита [14]. Такие взаимоотношения приводят к постоянному естественному отбору адаптаций хозяина (иммунные реакции, особенности покровов и др.) и контрадаптаций паразита (органы прикрепления, пенетрационные системы, инкапсуляция и др.), включая молекулярно-генетические механизмы.

Что касается **локальной адаптации** паразитов, то она имеет место, когда «слабая пригодность популяции становится выше в собственном месте обитания, по сравнению с удаленным регионом» [6]. В этом случае, как было подтверждено многими исследованиями, паразиты, занимающие сходные географические области (симпатрические виды) поражают местные генотипы хозяев значительно чаще, чем редкие генотипы, по сравнению с паразитами отдельных географических зон (аллопатрические виды) [6,7]. Кроме наследуемости признаков паразита и хозяина, важным моментом для коэволюции является небольшое число генераций для каждого из них [14].

Многие из этих особенностей характерны системе **моллюск-трематода**, являющейся моделью данного исследования. Как известно, моллюски являются промежуточными хозяевами трематод, общая схема жизненного цикла которых представлена на рисунке 1.

Брюхоногие моллюски (гастроподы) являются широко распространенными хозяевами таких известных и опасных для человека и животных видов трематод, как *Shistosoma mansoni*, *Fasciola hepatica*, *Echinostoma caproni* и др. Коэволюция этих пар привела к возникновению стойких адаптаций друг к другу и сильной видовой специфичности, которая, как описано выше, становится еще сильнее в изолированных регионах [7].

Основная цель данной работы — анализ коэволюционных аспектов в системе моллюск-трематода на примере гастропод озера Танганьика, с использованием молекулярных и филогенетических методов, а также литературных источников.

Паразитофауна гастропод с озера Танганьика (Центральная Африка) и коэволюционные аспекты генных взаимодействий этой модели изучены довольно

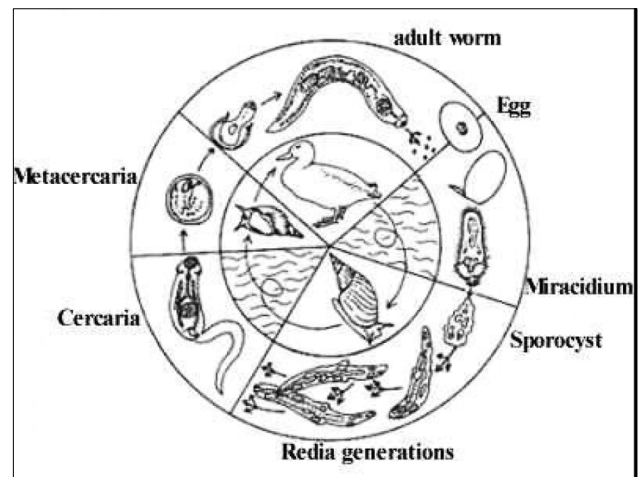


Рис. 1. Схема жизненного цикла *Echinostoma* spp. (Haas et al., 1995).

Исследуемые виды гастропод с озера Танганьика
(по каталогу коллекций Смитсоновского института)

Номер в каталоге	Вид	Семейство	Страна
857902	<i>Chytra kirki</i> Smith, 1880	Pachychilidae	Танзания
882005	<i>Chytra kirki</i> Smith, 1880	Pachychilidae	Бурунди
882011	<i>Lavigeria nassa pancicostata</i> Smith, 1881	Pachychilidae	Бурунди
850271	<i>Lavigeria nassa</i> Woodward, 1859	Pachychilidae	Бурунди
883648	<i>Lavigeria nassa</i> (Woodward, 1859)	Pachychilidae	Танзания
882006	<i>Lavigeria</i> sp.	Pachychilidae	Бурунди
882010	<i>Lavigeria</i> sp.	Pachychilidae	Бурунди
882015	<i>Limnotrochus thomsoni</i> Smith, 1880	Pachychilidae	Бурунди
850270	<i>Spekia zonata</i> Woodward, 1859	Pachychilidae	Бурунди
857901	<i>Spekia zonata</i> Woodward, 1859	Pachychilidae	Танзания
882007	<i>Spekia zonata</i> Woodward, 1859	Pachychilidae	Бурунди
883644	<i>Spekia zonata</i> Woodward, 1859	Pachychilidae	Танзания
883647	<i>Spekia zonata</i> Woodward, 1859	Pachychilidae	Танзания
882018	<i>Tiphobia horei</i> Smith, 1880	Pachychilidae	Бурунди
882012	<i>Anceya giraudi</i> Bourquignat, 1885	Syrnolopsidae	Бурунди
883645	<i>Syrnolopsis lacustris</i>	Syrnolopsidae	Танзания
882013	<i>Syrnolopsis minuta</i> Bourquignat, 1885	Syrnolopsidae	Бурунди
882008	<i>Bridonxia giraudi grandidieriana</i> Bourquignat, 1885	Thiaridae	Бурунди
882016	<i>Paramelania damoni crassgranulata</i> Smith, 1881	Thiaridae	Бурунди
882009	<i>Paramelania damoni imperialis</i> Grand, 1885	Thiaridae	Бурунди
850269	<i>Paramelania damoni</i> Smith, 1881	Thiaridae	Бурунди
882019	<i>Paramelania iridescens</i> Moore, 1898	Thiaridae	Бурунди
883250	<i>Remondia horei</i> Smith, 1880	Thiaridae	Танзания
882020	<i>Reymondia horei</i> Smith, 1880	Thiaridae	Демократическая республика Конго
882017	<i>Reymondia minor</i> Smith, 1889	Thiaridae	Бурунди
882014	<i>Stanleya neritinoidea</i> Smith, 1880	Thiaridae	Бурунди
882021	<i>Stormsia minima</i> Smith, 1908	Thiaridae	Демократическая республика Конго

слабо. Только несколько исследований частично связаны с данной темой [3,9]. Систематический обзор трематод, использующих гастропод озера Танганьика в качестве промежуточных хозяев, также остается незавершенным.

Основные изучаемые вопросы:

1) Какие трематоды используют гастропод озера Танганьика в качестве промежуточных хозяев? Существует ли строгая специфика, или эти трематоды могут использовать несколько хозяев?

2) Какая генетическая изменчивость свойственна популяциям моллюсков и трематод? Существуют ли различия в последовательностях ДНК у зараженных и незараженных видов моллюсков?

3) Развивались ли данные виды вместе? Если да, то, какие морфологические и физиологические коадаптации они имеют?

Материалы и методы

Для молекулярных и морфологических данных использованы спиртовые коллекции Американского Национального музея естественной истории (Смитсоновский институт), содержащие более 300 экземпляров гастропод с озера Танганьика. Геномная ДНК изолирована из тканей подошвы моллюсков в соответствии с протоколом СТАВ экстрагирования ДНК Doyle и Doyle (1987) и его модификациями [12, 13, 15]. Последовательности митохондриальной ДНК амплифицированы с помощью полимеразной цепной реакции. Анализ последовательностей митохондриальной ДНК трематод проведен по редиам, выделенных из печени зараженных моллюсков. В отдельных случаях (отсутствие заражения, недоступность материала для молекулярного анализа) использованы данные Генного банка и литературы [11].

Данные собраны для последующего филогенетического анализа. Систематический обзор видов моллюсков и трематод выполнен на основе информационных ресурсов Смитсоновского Института.

Результаты и обсуждение

Озеро Танганьика является глобальным источником пресноводной рыбы и разнообразных беспозвоночных. Большинство видов озера эндемичны — моллюски, ракообразные, пиявки и др. [3, 13]. Строгая эндемичность видов моллюсков и паразитирующих в них трематод указывает на важность такой изолированной области, как озеро Танганьика, как биологического ресурса для изучения видообразования и взаимодействия между организмами в эволюции.

Собственные данные и анализ немногочисленных литературных данных по этой теме [9, 10] показали, что в озере Танганьика доминирующими являются гастроподы пяти родов: *Lavigeria*, *Reymondia*, *Spekia*, *Paramelania*, *Vinundu*. Экземпляры гастропод, содержащиеся в спиртовых коллекциях Смитсоновского института относятся, в основном, к трем семействам: Pachychilidae,

Syrnolopsidae и Thiaridae. Среди них — следующие виды: *Chytra kirki*, *Lavigeria* sp., *Limnotrochus thomsoni*, *Spekia zonata*, *Tiphobia horei*, *Anceya giraudi*, *Syrnolopsis* sp., *Bridonxia giraudi*, *Paramelania* sp., *Reymondia* sp., *Stanleya neritinoidea*, *Stormsia minima* (табл. 1).

Среди паразитофауны этих видов моллюсков выделены представители семейств Strigeidae и Opistorchidae, использующие специфических моллюсков-хозяев. Так, например, стригейды в качестве промежуточных хозяев используют моллюсков рода *Lavigeria*.

Предварительные результаты молекулярного анализа обрабатываются.

Озеро Танганьика, крупное озеро в Центральной Африке, является одним из самых интересных и доступных изолированных мест для данного исследования. Это самое длинное озеро на планете, одно из самых глубоких (наряду с оз. Байкал) и столь же древнее по происхождению (возраст — 12 млн. лет). По объёму и глубине (1470 м) озеро Танганьика занимает второе место после Байкала [8]. Наряду с эволюционной значимостью, беспозвоночные и позвоночные животные озера играют важную промысловую роль и экономическое значение в странах у данной территории — Демократической республике Конго, Танзании, Замбии и Бурунди (рис. 2).

Соответственно, изучение паразитарного фактора является важным направлением биологических исследований в данном регионе.

Значимость определения систематических и филогенетических особенностей модели моллюск-трематоды в таком изолированном регионе, как озеро Танганьика, также связано с его потенциальным вкладом в недостаточно исследованную область коэволюции системы моллюск-трематоды в изолированном регионе. Большинство исследований паразито-хозяинных отношений посвящено изучению клеточных механизмов иммунной системы хозяина и адаптаций, связанных с развитием паразита [1,2]. Информация относительно роли генетических механизмов в локальном коэволюционном процессе все еще имеет некоторые противоречия.

Предварительные результаты исследования показывают, что паразиты гастропод с озера Танганьика демонстрируют бедное видовое разнообразие, а некоторые из них до сих пор остаются систематически не определен-



Рис. 2. Озеро Танганьика — схема расположения и образец гастропод (Livingstone, 2003).

ными. Количество видов моллюсков, являющихся предположительно их промежуточными хозяевами, также ограничено.

Таким образом, коэволюционные аспекты имеют важное значение при исследовании проблемы паразито-хозяинных взаимоотношений в изолированных областях. Такое древнейшее озеро, как Танганьика, демонстрирует достаточно сильную коэволюцию моллюсков и паразитирующих в них трематод, требующую дальнейшего изучения.

Кроме данных о коэволюции этих видов, более детальная информация о паразитологической ситуации в целом на таком экономически значимом регионе, как озеро Танганьика, необходима для общей оценки эпидемиологической обстановки в прилегающих странах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avanesyan A.V. Structural changes of amoebocyte-producing organ of *Biomphalaria pfeifferi* snails during *Echinostoma caproni* infection // Functional morphology, ecology and animal life cycles. St.-Petersburg. — 2005. — №5. — P. 102-106.
2. Avanesyan A.V., Ataev G.L. Hemopoiesis of gastropods // Functional morphology, ecology and animal life cycles, St.-Petersburg. — 2004. — №4. — P. 105-111.
3. Boxshall G. A., Strong E. E. An extraordinary shift in life habit within a genus of cyclopoid copepods in Lake Tanganyika // Zoological Journal of the Linnean Society. 2006 Vol. 146, №2. — P. 275-285.
4. Doyle J.J., Doyle J.L. A rapid DNA isolation procedure from small quantities of fresh leaf tissues. Phytochem Bull. — 1987. — Vol. 19. — P. 11-15.
5. Futuyma D.J., Slatkin M. *Coevolution*. — Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, 1983. — 555 p.
6. Gandon S., Michalakis Y. Local adaptation, evolutionary potential and host-parasite coevolution: interactions between migration, mutation, population size and generation time // J. Evol. Biol. — 2002. — Vol. 15. — P. 451-462.
7. Kaltz O., Shykoff J.A. Local adaptation in host-parasite systems // Heredity. — 1998 — Vol. 81. — P. 361-370.
8. McIntyre P., Michel E., France K., et al. Effects of anthropogenic sedimentation on snails in Lake Tanganyika: comparing individual- and assemblage-level measures // Conservation Biology. — 2005. — Vol. 19(1). — P. 171-181.
9. Michel A.E., Cohen A.S., West K.A., et al. Large African Lakes as Natural Laboratories for Evolution: Examples from the Endemic Gastropod Fauna of Lake Tanganyika // International Limnological Society (S.I.L.). — 1992. — Vol. 23. — P. 85-99.
10. Michel E., Todd J.A., Cleary D.F.R., et al. Scales of endemism: Challenges for conservation and incentives for evolutionary studies in Lake Tanganyika's gastropod species flocks // Journal of Conchology, special publication. — 2004. — Vol. 3. — P. 155-172.
11. Michel E., Faloon K.E. Trematode parasite prevalence in *Lavigeria*: The effects of sedimentation, depth, size and species. — 2002 — <http://www.geo.arizona.edu/nyanza/pdf/Faloon.pdf>
12. Strong E.E. Refining molluscan characters: morphology, character coding and a phylogeny of the Caenogastropoda // Zoological Journal of the Linnean Society, — 2003. — Vol. 137. — P. 447-554.
13. Strong E.E., Glaubrecht M. Anatomy and systematic affinity of *Stanleya neritinoidea* (Smith, 1880), an enigmatic member of the thalassoid gastropod fauna from Lake Tanganyika, East Africa (Cerithioidea, Paludomidae) // Acta Zoologica. — 2003. — Vol. 84. — P. 249-265.
14. Webster J.P., Shrivastava J., Johnson P.J., Blair L. Is host-schistosome coevolution going anywhere // *Evolutionary Biology*. — 2007. — Vol. 7 — P. 91.
15. Williams D.L., Sayed A.A., Bernier J., et al. Profiling *Schistosoma mansoni* development using serial analysis of gene expression (SAGE) // *Exp Parasitol.* — 2007. — Vol. 117(3). — P. 246-58.

Адрес для переписки: Аванесян Алина Вачагановна — кандидат биологических наук, доцент кафедры зоологии Российского государственного педагогического университета имени А.И. Герцена, 191186, г. Санкт-Петербург, наб. Мойки, 48. Контактные телефоны: (812)394-16-31, +7 911-191-20-27.
E-mail: alina.avanesyan@gmail.com. Website: alinaavanesyan.com

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОЖНОЙ ФОРМЫ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ В КЫРГЫЗСТАНЕ

С.Т. Жолдошев

(Институт медицинских проблем южного отделения НАН, г. Ош, Кыргызстан)

Резюме. В статье отражены клинико-эпидемиологические особенности кожной формы сибирской язвы. Были сравнительно изучены по тяжести, сроки поступления, по профессии, по полу.

Ключевые слова: сибирская язва, кожная форма, Кыргызстан.

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROPERTIES OF SKIN FORMS OF SIBERIAN ULCER IN KIRGHIZSTAN

S.T. Zoldoshev

(Institute of Medical Problems of South Department of NAS, Osh, Kirghizstan)

Summary. In the article epidemiological properties of skin forms of Siberian ulcer are considered. There has been conducted the study of severity, terms of admittance, profession and sex.

Key words: Siberian ulcer, skin form, Kirghizstan.

Заболеемость сибирской язвой в Кыргызстана, в настоящее время регистрируется в основном в виде спорадических, и групповых случаев с сохранением присущей ей основных эпидемиологических особенностей в Кыргызстане и СНГ по данным ряда авторов [1,2,3,4.] территориальное распределение заболевания весьма неравномерное, причем случаи сибирской язвы приходится на южных регионов Кыргызстана и Республики Средней Азии где имеет место и групповые случаи заболевания. Несмотря обширную литературы, многие вопросы эпидемиологии, эпизоотологии, клиники, лечения остаются спорными, и требует углубленного изучения.

При этом заболеваемость людей сибирской язвой в республике остается на высоком сравнительно уровне по сравнению с другими СНГ, причем спорадические и групповые случаи заболевания на южных регионах Кыргызстане [5]. Все случаи сибирской язвы у людей в Кыргызстане протекает в виде кожной форм имеющих весьма вариабельно клинические проявления заметного первичного аффекта до тяжелых местных изменений с явлениями выраженной интоксикации. Все это диктует необходимость тщательного изучения клинической картины болезни у людей с целью своевременного распознавания сибирской язвы и проведение адекватной терапии.

Целью работы явилось оптимизации лечебно— диагностического процесса на основе изучения клинических особенностей течения сибирской язвы в условиях в южном регионе Кыргызстан.

Материалы и методы

Нами проведено обследование и комплексное лечение 217 пациентов с кожной формой сибирской язвы находившихся на стационарном лечении на юге Кыргызстане. Диагноз сибирской язвы ставился на основании клинико-эпидемиологических, эпизоотологических, и лабораторных данных. При этом во всех случаях диагноз сибирская язва был подтвержден бактериологически и (или) кожно-аллергической пробой.

Результаты и обсуждение

Под нашим наблюдением находилось 217 больных, из них мужчин 151 (69,58%), женщин 66 (30,41%). Из общего числа больных кожной формой сибирской язвы

эдематозная форма 3 (1,38%), буллезная форма 4 (1,84%), рожистоподобная форма 3 (1,38%), эризиплоидная форма 2 (0,92%), кишечная форма 2 (0,92%), карбункулезная форма 213 (93,54%), в зависимости от количества сибиреязвенных карбункулов у которых больше одного сибиреязвенных карбункулов, 23 (10,5%) с одним сибиреязвенных карбункулов 194 (89,4%). Возраст колебался от 15 летних до 75 лет. Преобладали больные в возрасте от 25 до 50 лет 183 (84,3%), однако в случаи заболевания людей старше 60 лет не представляет редкости 9 (4,1%). Основное количество больных кожной формы сибирской язвы 163 (75,1%) приходится на людей, связанных сельскохозяйственной деятельностью. На городское население приходится 11 (5,1%) пациентов. По социальному составу 27 (12,4%) больных были рабочие, 19 (8,7%) пенсионеры и домохозяйки, 16 (7,4%) школьники и студенты, 10 (4,6%) служащие, 89 (41,0%) животноводы и 45 (20,8%) работники фермеры (арендаторы). Заболеваемость сибирской язвой южном регионе имеет выраженную летнее — осеннюю сезонность. Большинство (73,9%) случаев заболевания приходится на июль, август, и сентябрь, то есть на наиболее теплое время года. У 194 (89,4%) пациента из 217 был установлен источник инфекции. При этом заражение произошло во время ухода за больными животными. При убое, снятии шкуры, стрижке, разделка туши без соблюдения санитарно гигиенического режима. Сроки поступления в стационар: у 151 (69,6%) больных первые 4 дня болезни, 37 (17,1%) на 5-6 день и позже 7 дня болезни 20 (13,4%) больных. Основное количество больных 188 (86,6%) таким образом, поступило в стационар до 7 дня болезни. С диагнозом сибирской язвы поступила 194 (99,4%), с другими диагнозами (фурункул, флегмона, абсцесс, инфицированная рана, сепсис и. т. др. 23 (10,6%) больных. У 91,3% больных диагноз сибирской язвы был подтвержден положительной кожно-аллергической (антраксиновой) пробой. А у 51,3% бактериологический, легкое течение кожной формы сибирской язвы наблюдалось у 102 (47,0%) больных, средней тяжести у 76 (35,0%) и тяжелое у 39 (18,0%) больных.

Таким образом, особенность течения сибирской язвы в республике Кыргызстан характеризуется групповой заболеваемостью людей, ведущей ролью в качестве источника инфекции которых является крупный рогатый скот, тяжесть состояния связана с наличием отека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутаев Т.М. Некоторые аспекты заболеваемости людей и животных бруцеллезом и сибирской язвой в Республике Северная Осетия-Алания в современных условиях: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — Ставрополь. — 2004. — 26 с.

2. Жолдошев С.Т. Эпидемиологические особенности сибирской язвы в Республике Кыргызстан // Вестник Воен.-мед журн. — 2006. — Т.1(15) Прил. — С. 163.

3. Лобзин Ю.В., Жолдошев С.Т. Эпидемиологические характеристики сибирской язвы в Республике Кыргызстан // Инфекционные

болезни: Проблемы здравоохранения и военной медицины: Материалы юбил. науч.-практ. конф. посвящ. 110-летию кафедры ВМА им С.М. Кирова (22-24 марта 2006г.). — СПб., 2006. -С. 193.

4. Урусамбетов З.Х. Сибирская язва в Кабардино-Балкарской Республике: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — Ставрополь, 2000. — С.25.

5. Юлдашев А. Кожная форма сибирской язвы в Таджикистане (клиника и лечение): Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — М., 1990. — С. 21.

Адрес для переписки: С.Т. Жолдошев — к.м.н., доцент: контактный телефон + 7(996) 0555-56-46-90, +7(996) 0772-56-46-90, E-mail: sapaibai@rambler.ru, sapaibai@mail.ru

ГРАДАЦИЯ ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ ПО УРОВНЯМ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛЮДЕЙ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ

И.В. Кормиленко, Г.Т. Айдинов, М.М. Швагер, К.С. Гайбарян, М.А. Бабин
(ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», г. Ростов-на-Дону)

Резюме. На основании ретроспективного анализа заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ) с 1963 г. до II полугодия 2008г. и природного потенциала территории проведена дифференциация Ростовской области по уровням риска заболеваемости. Выделены три основные группы риска по Крымской геморрагической лихорадке — «опасные», «потенциально опасные» и «относительно благополучные». В 2008 году впервые на территории области, в единичных экземплярах был обнаружен еще один основной переносчик этого заболевания, ранее у нас не регистрируемый, иксодовый клещ *Hyalomma anatolicum*.

Ключевые слова: крымская геморрагическая лихорадка, риск заболеваемости, Ростовская область.

TERRITORIAL GRADATION OF THE ROSTOV REGION ACCORDING TO THE RISK LEVELS OF CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER INCIDENCE AMONG PEOPLE

I.V. Kormilenko, G.T. Aydinov, M.M. Shvager, K.S. Gaybaryan, M.A. Babin
(Hygiene and Epidemiology Center in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia)

Summary. Territorial differentiation of the Rostov region according to the risk levels of Crimean-Congo hemorrhagic fever was carried out based on the retrospective analysis of this disease incidence from 1963 to the second half of 2008 and natural activity potential of the territory. The three main risk groups were distinguished — “dangerous”, “potentially dangerous” and “relatively safe”. In 2008 for the first time on the territory of the region one more main vector of Crimean-Congo hemorrhagic fever was revealed in single instances — the Ixodes tick *Hyalomma anatolicum*, previously not recorded in the Rostov region.

Key words: Crimean-congo hemorrhagic fever, risk levels, Rostov Region.

На территории Ростовской области природный очаг Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) начал формироваться в северной зоне в 1963 году, когда были выявлены первые случаи заболевания. Начиная с 2001 г. границы природного очага расширяются на восточно-степную зону области. Северная зона очага характеризуется холмистым рельефом, кустарниковой и древовидной растительностью в бассейнах водоемов, злаковыми культурами. Восточно-степная зона очага, представляет собой степную территорию с бедным и низким травостоем, полупустынный климат. Всего за данный период было зарегистрировано 574 случая заболевания КГЛ, из них с летальным исходом 52 (9,1%).

Целью настоящего исследования явилась дифференциация территории области по уровням риска заболеваемости КГЛ по результатам ретроспективного анализа заболеваемости с 1963 г. (год официальной регистрации первых случаев заболеваний) по I полугодие 2008 г., с учетом территориального распространения основного переносчика КГЛ и данных лабораторных исследований.

Материалы и методы

При проведении этой работы были использованы некоторые принципы подобной оценки в отношении других инфекций [5]. Оценка территории по КГЛ проходила в несколько этапов: анализ заболеваемости, анализ распространения и численности основного переносчика КГЛ — клеща *Hyalomma marginatum marginatum*, анализ результатов лабораторных исследований клещей, носителей вируса КГЛ (птицы, млекопитающие) и сывороток крови доноров и животноводов, а также сельскохозяйственных животных — крупного рогатого скота (КРС), мелкого рогатого скота (МРС), лошадей. Лабораторные исследования проводились специалистами эпидотдела ФГУЗ «РостНИПЧИ» Роспотребнадзора и лабораториями особо опасных инфекций и вирусологии ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» [1,4].

Результаты и обсуждение

Комплексная оценка территории Ростовской области по уровням риска заражения людей КГЛ ранее не проводилась. На первом этапе проводился анализ забо-

леваемости КГЛ с 1963 по 1999 годы и в современный период (2000-2008 гг.). Эндемичными по КГЛ считаем те территории, где были зарегистрированы случаи заболевания среди населения. С начала регистрации КГЛ в области, эндемичными стали 33 территории, причем 16 из них прибавились после 2000 года.

Градации заболеваемости КГЛ «прошлого» первого периода: максимальная (от 50 и выше) — Белокалитвенский — 112, Красносулинский и Каменский районы по 52 случая; высокая (от 15 до 50) — Обливский — 26, Октябрьский (с) — 24, Усть-Донецкий — 20, Семикаракорский и Тарасовский районы по 16 случаев КГЛ; средняя (от 5 до 15) — Константиновский, Тацинский, Цимлянский районы — 10, 9, 5 случаев соответственно, г.Шахты — 8; низкая (от 1 до 5) — города Новочеркасск — 5, Волгодонск — 3, Миллеровский — 4, Морозовский, Сальский, Аксайский, Мясниковский районы и города Зверево, Гуково по 1 случаю. Мы назвали эти территории «дремлющей» частью природного очага КГЛ в области [3].

В результате анализа заболеваемости второго «современного» периода выделены территории по опасности — «максимальная» (с числом заболевших от 10 и выше) — Сальский (52), Пролетарский (24), Заветинский (21), Ремонтненский (20), Зимовниковский (15), Орловский (14), Целинский (12), Песчанокопский (11) — всего 8 районов; «средняя» (число заболевших от 3 до 9) — Мартыновский район (9), г. Волгодонск (6), Цимлянский и Багаевский районы по 5 случаев, Волгодонский и Семикаракорский районы по 3 случая; и «низкая» (число заболевших 1-2) — Дубовский (2), Красносулинский, Егорлыкский, Белокалитвенский районы по 1 случаю [2].

При анализе современного периода учитывалась заболеваемость КГЛ за I полугодие 2008 года. Особое внимание уделялось территориям, где заболеваемость регистрировалась в оба периода — Сальский, Цимлянский, Семикаракорский, Белокалитвенский, Красносулинский районы и г. Волгодонск. Таким образом, анализ заболеваемости выявил вовлечение в эпидпроцесс не только «новых», ранее свободных от КГЛ территорий и «пробуждение дремлющей» части природного очага.

На втором и третьем этапах определялся природный потенциал территории — уровень эпизоотической активности.

Градация территории Ростовской области на «опасные»

Градация территории	Административная территория (районы)	Группа по заболеваемости	Показатель численности основного переносчика	Лабораторные исследования				
				клещи	птицы	грызуны	Сыворотки крови	
							доноры	с/х жив.
«Опасные»	Сальский	«максимальная»	высокий	+			+	
	Пролетарский		высокий	+				
	Заветинский		высокий (2 вида переносчика)	+				
	Ремонтненский		высокий	+				
	Зимовниковский		высокий	+				
	Орловский		повышенный	+			+	+
	Целинский	«средняя»	повышенный	+			+	
	Песчанокоспский		высокий	+				
	Мартыновский		повышенный	+				
	г. Волгодонск		высокий	+				
	Цимлянский		повышенный	+	+	+		
	Багаевский		низкий					
	Волгодонской	«низкая»	повышенный	+				
	Семикаракорский		повышенный	+			+	
	Дубовский		высокий	+			+	+
	Красносулинский		повышенный				+	
	Егорлыкский		повышенный	+			+	
	Белокалитвенский		низкий					+

Таблица 1 ваний биопроб (клещи, птицы, млекопитающие) и сывороток крови доноров и сельскохозяйственных животных (КРС, МРС, лошади).

Результаты анализа второго и третьего этапов были нанесены на карту области, с градацией районов по заболеваемости. Таким образом, были выделены 3 группы территорий — «опасные», «потенциально опасные» и «относительно благополучные».

В группу «опасные», отнесены административные территории, где в настоящее время регистрируется заболеваемость, отмечены высокие или повышенные показатели численности переносчиков и выявлены антигены возбудителя КГЛ из биопроб или антитела из сывороток крови. Внутри эту группу мы сочли необходимым разделить на подгруппы по количеству больных. Градация подгрупп представлена в анализе заболеваемости (табл. 1).

К «потенциально опасным» отнесены административные территории, где заболеваемость КГЛ в настоящее время не регистрируется, но имела место в «прошлый» период. Показатели численности *H. m. marginatum* — повышенные или низкие. На некоторых территориях положительные лабораторные находки. Градацию на подгруппы не проводили, на наш взгляд она не целесообразна, т.к. в «современный» период 6 административных территорий перешли из этой категории в группу «опасные» (табл. 2).

«Относительно благополучными» мы считаем 21 территорию, где имеются только переносчики — клещи *H. m. marginatum* с

низкими показателями их численности.

Таким образом, на основании ретроспективного анализа заболеваемости КГЛ с 1963 г. до II полугодия 2008г., природного потенциала территории проведена дифференциация Ростовской области по уровням риска заболеваемости КГЛ и определены три основные группы — «опасные», «потенциально опасные» и «относительно благополучные», для организации комплекса профилактических мероприятий. В 2008 году впервые на территории области, в единичных экземплярах был обнаружен еще один основной переносчик КГЛ, ранее у нас не регистрируемый, иксодовый клещ *Hyalomma anatolicum*.

Градация территории Ростовской области на «потенциально опасные»

Градация территории	Административная территория (районы)	Показатель численности основного переносчика	Лабораторные исследования				
			клещи	птицы	грызуны	Сыворотки крови	
						доноры	с/х животные
«Потенциально опасные»	Каменский	повышенный	+				
	Обливский	низкий	+	+		+	
	Константиновский	низкий	+			+	
	Тагинский	повышенный	+				
	Миллеровский	низкий	+				
	Мясниковский	нет	+				
	Аксайский	низкий	+	+			
гг. Шахты, Звереве, Новочеркасск, Гуково, Морозовский, Тарасовский, Октябрьский (с) районы — низкий показатель численности основного переносчика, положительных лабораторных находок нет. Усть-Донецкий район — повышенный показатель численности основного переносчика, положительных лабораторных находок нет							

На втором этапе проводился анализ территориального распространения основного переносчика КГЛ — клеща *H. m. marginatum*, в результате которого определены районы области с низкими (0,01-1,0), повышенными (1,1-3,0) и высокими (3,1 и более) показателями численности. При анализе учитывалось, что, в 2008 году впервые на территории области в двух районах (Заветинский и Ремонтненский), территориально граничащих с республикой Калмыкия, в единичных экземплярах был обнаружен еще один основной переносчик КГЛ, ранее не регистрируемый, иксодовый клещ *Hyalomma anatolicum*.

На третьем этапе анализ лабораторных исследо-

ЛИТЕРАТУРА

1. Айдинов Г.Т., Швагер М.М., Говорухина М.В. и др. Лабораторная диагностика природно-очаговых вирусных инфекций в Ростовской области // Арбовирусы и арбовирусн. инф. — Матер. расширенного пленума пробл. комис. «Арбовирусы» и научн.-практ. конф. «Арбовирусы и арбовирус. инф.». — М., 2007. — С. 122-124.
2. Кормиленко И.В., Мороз Н.В., Айдинов Г.Т. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика Крымской геморрагической лихорадки в Ростовской области // Эпидемиол. и инф. бол. — 2008. — №2. — С. 23-27.
3. Лебедев А.Д., Пак Т.П., Бируля Н.Б. и др. Экологическая география вирусов Крымской геморрагической лихорадки и Конго //

Мед. география. Геогр. среда и распространение бол. — М., 1977. — Т. 8. — С. 122-187.

4. Москвитина Э.А., Водяницкая С.Ю., Ломов Ю.М. и др. Современное состояние природного очага Крымской геморрагической лихорадки в Ростовской области // Арбовирусы и арбовирусн. инф. — Матер. расширенного пленума пробл. комис. «Арбовирусы» и научн.-практ. конф. «Арбовирусы и арбовирус. инф.». — М. — 2007. — С. 128-132.

5. Некрасова Л.Е. Принципы дифференциации территории Республики Казахстан по уровням риска заболевания людей иерсиниозами // Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане (Алматы). — 2003. — № 2. — С. 17-23.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ГЕНОТИПОВ HBV В УЗБЕКИСТАНЕ

Б.М. Таджиев

(Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан)

Резюме. Результатом исследования установлено что при ХВГВ в Узбекистане тяжелее заболевание протекает у больных с С-генотипом HBV, в сравнении с А и D генотипами. При анализе генотипирования HBV пациентов с циррозом печени установлено, что у больных с данной патологией печени часто встречающимся являются D и C генотипы.

Ключевые слова: D и C генотипы HBV, цирроз печени, Узбекистан.

SOME FEATURES OF CIRCULATION OF GENOTYPES HBV IN UZBEKISTAN

B.M. Tadziev

(Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan)

Summary. The result of research has shown that in HBV in Uzbekistan more hard disease proceeds in patients with C-genotype HBV, in comparison with A and D genotypes. In the analysis of genotypes HBV in patients with cirrhosis of a liver is established, that in patients with the given pathology of a liver D and C genotypes are often revealed.

Key words: D and C genotypes of HBV, cirrhosis of a liver, Uzbekistan.

Из всего спектра гепатотропных вирусов наибольшее практическое значение имеет HBV. Хронический вирусный гепатит В — широко распространенное тяжелое заболевание, течение которого отличается чрезвычайной вариабельностью клинических симптомов, различными темпами прогрессирования в зависимости от степени репликативной активности вируса и непредсказуемостью исходов вплоть до развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциноме, приводящих к потере трудоспособности, инвалидизации и летальным исходам [1,4]. Течение ВГВ зависит не только от факторов, определяющих состояние макроорганизма, а также немаловажное значение в частности имеют его генотипические варианты [2,3,7]. За рубежом публикуются много работ, посвященных изучению различных аспектов хронических гепатитов в зависимости от молекулярной биологии HBV. Эти проблемы также являются одним из актуальных для здравоохранения Узбекистана.

Генотипы HBV имеют определенное географическое распределение [5]. Так например генотип А преобладает в Северо-Западной Европе, Северной Америке, на Филиппинах, Южной и Восточной Африке. Генотипы В и С выявлены у больных в странах Юго-Восточной Азии. Генотип С преобладает в Японии, на Тихоокеанских островах. Установлено, что генотип D обнаруживается во всем мире, однако он чаще регистрируется в странах Юго-Восточной Европы, Северной Америке, в Индии, в Восточной и Южной Африке [6].

Целью данного исследования явилось изучение частоты встречаемости генотипов и формирование осложнений у больных хроническим вирусным гепатитом В в Узбекистане.

Материалы и методы

Нами обследован 81 взрослый больной с диагнозом хронический вирусный гепатит В. Среди находившихся под наблюдением больных было 53 (65,4%) мужчин и 28 (34,6%) женщин.

У всех больных проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование, которое включало клинические, биохимические, серологические, иммунологические исследования.

Диагноз ВГВ устанавливали в соответствии с приказом МЗ РУз № 560 от 30 октября 2000 «О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в Республике Узбекистан». Больные ХВГВ госпитализировались в фазе обострения заболевания. Для верификации диагноза и исключения других вирусных гепатитов проводили исследование сыворотки крови на анти-HAV IgM и анти-HDV IgM. Сформированный ХВГВ у данных больных был

диагностирован после выявления HBsAg, повышенной активности трансаминаз в крови, гепатомегалии и при обследовании по поводу интеркуррентного заболевания.

У всех больных определяли ДНК HBV и исключали маркеры других гепатитов, а так же показатели уровня общего билирубина и его фракций, содержание холестерина, активность аминотрансфераз, протромбиновый индекс, белковые фракции, выполняли ультразвуковое исследование печени.

Определение маркеров и генотипирование вируса гепатита В проводилось в лаборатории генотипирования Нагойского Университета, Япония (Department of Laboratory of Medicine, Nagoya City University Medical School, руководитель проф. М.Мизоками), а также в референс лаборатории Министерства Здравоохранения РУз (рук. проф. Э. И. Мусабаев). Для обнаружения в сыворотке крови вирусных антигенов и антител к ним использовали комерческие иммуноферментные тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» III поколения. Определяли следующие серологические маркеры HBV: антигены — HbsAg и HBeAg и антитела к антигенам — AbHBs, AbHBe, AbHBcorIgM, AbHBcorIgG. Для исключения HDV — инфекции у всех больных с HBsAg определяли антитела к HDV — Ab HDVIgM, Ab HDVIgG.

Серологическое определение генотипов вируса гепатита В проводилось ИФА методом с использованием моноклональных антител.

Статистическую обработку данных проводили по методу Стьюдента с применением компьютерной программы. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Как показали исследования у 55 (67,9%) больных ХВГВ обнаружен D-генотип, у 16 (19,8%) — А генотип и у 10 (12,3%) — С — генотип HBV.

В зависимости от генотипов, наблюдалась следующая картина, у больных D-генотипом в 36,9% регистрировалась минимальная активность, в 16,5% низкая, в 33,5% — умеренная активность и в 13,1% выраженная активность. Среди больных с А — генотипом в большинстве процентов случаев (75,9%) определялась минимальная активность и в 24,17% — низкая активность. У большей части больных с С-генотипом выявлялась умеренная активность, в 34,8%, и выраженная активность 65,2%. Таким образом установлено, что у наблюдаемых нами больных при ХВГВ тяжелее заболевание протекает у больных с С-генотипом, в сравнении с А — и D-генотипами. Необходимо отметить обследуемые нами больные не получали этиотропную (противовирусную) терапию.

В дальнейшем из 81 в динамике нами наблюдаемых больных с ХВГВ у 20 с высокой степенью активности

болезни развился цирроз печени. Основным клиническим признаком явилось повышенное значение тимоловой пробы у 80% больных и умеренная гепатомегалия у 70%. Данная группа больных по классификации Child-Pugh соответствовало классу В и С. Ведущими клиническими симптомами были цитолитический и мезенхимально — воспалительный синдромы у 40,5% больных, у 70,5% определялась печеночная энцефалопатия III-IV степени. Из биохимических показателей у 80 % пациентов отмечено 2-4 кратное повышение активности АЛТ, АсАТ и у-глутамилтрансферазы. Отмечалось снижение показателей протромбинового индекса и общего белка за счет альбуминовой фракции. Наблюдалось 10-15 кратное увеличение показателя билирубина. У всех больных отмечали асцит и признаки печеночной энцефалопатии различной степени. Достоверных различий в частоте диспепсического и астенического синдромов,

развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и печеночной недостаточности не выявлено. При определении генотипического пейзажа у 12 (60%) больных определялся D-генотип и у 8 (40%) С генотип HBV. В исследуемой группе больных с циррозом печени пациентов с А генотипом HBV не обнаружено. В результате проведенного анализа установлено, что у больных с циррозом печени при HBV часто встречающимся являются D и С генотипы.

Таким образом, преобладающим генотипом среди обследованных больных в Узбекистане является D-генотип. Однако необходимо отметить, что тяжелее заболевание протекает у больных с С-генотипом, в сравнении с А— и D-генотипами. При анализе генотипирования HBV пациентов с циррозом печени установлено, что у больных с данной патологией печени при HBV часто встречающимся являются D и С генотипы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита в патологии человека // Клин. фармакол. и терапия. — 2002. — №1. — С.48-56.
2. Баранов А.А., Каганов Б.С., Потапов А.С., Зайнудинов З.М. Хронический гепатит В у детей // Вопр. современной педиатрии. — 2002. — Т. 1. — №3. — С.44-55.
3. Даминов Т.А. Достижения ученых Узбекистана в решении актуальных проблем диагностики и лечения вирусных гепатитов В и С у детей // Ozbekiston tibbiyot Jurnal. — 2003. — №6. — С. 18-24.
4. Закирходжаев А.Х. Руководство по инфекционным болезням

для студентов медицинских вузов, магистров, педиатров и врачей-инфекционистов. — Ч. 4. — Ташкент, 2005.

5. Da Villa G., Sepe A. Pilot project of anti-HBs universal vaccination of newborns in a hyperendemic area: results after 17 years// Antiviral Ther. — 2000. — 5. — P. 770-4.
6. Kidd-Ljunggren K., Simonsen O. Reappearance of hepatitis B 10 years after kidney transplantation//New Engl. J. of Medicine. — 1999. — 341. — S. 127-128.
7. Magnus I.O., Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene // Inter-virology. — 1995. — 38. —S. 24-34.

©АРСЕНЬЕВА И.В. — 2008

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИБИРСКОГО КЛЕЩЕВОГО ТИФА В АЛТАЙСКОМ КРАЕ

И.В. Арсеньева

(Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул)

Резюме. В последние десятилетия в Российской Федерации отмечается стойкая тенденция к увеличению заболеваемости клещевыми природно-очаговыми инфекциями, одной из наиболее важных является сибирский клещевой тиф (клещевой риккетсиоз или клещевой сыпной тиф Северной Азии). Эпидемиологическую ситуацию по данному риккетсиозу определяет Алтайский край, который, наряду с республикой Алтай (ранее — единая административная единица), занимает первое место по числу заболеваний в России, превышая среднефедеральные показатели в 4-7 раз. В статье изучены современные клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности сибирского клещевого тифа в Алтайском крае.

Ключевые слова: сибирский клещевой тиф, Алтайский край.

CLINIC-EPIDEMIOLOGICAL FEATURE OF THE SIBERIAN TICK TYPHUS IN ALTAI REGION

I.V. Arsenjeva

(Altai State Medical University, Barnaul, Russia)

Summary. The steadfast trend of the increase of the tick-borne natural-foci infection diseases, the important of which is the Siberian tick typhus (tick-borne rickettsiosis or tick-borne spotted fever typhus of North Asia), is noted in the last decades on the territory of the Russian Federation. Altai region along with the Republic of Altai (the former united administrative unit) takes the first place concerning the number of such diseases in Russia and defines the epidemiological situation on the given rickettsiosis, exceeding 4-7 times the average-federal indices. Modern clinic-laboratory and epidemiological features of the Siberian tick typhus in Altai region are investigated in this article.

Key words: siberian tick-borne typhus, Altai region.

С конца 70-х — начала 80-х годов прошлого столетия в Российской Федерации отмечается резкое и устойчивое повышение уровня заболеваемости клещевыми природно-очаговыми инфекциями, одной из которых является сибирский клещевой тиф (СКТ) (ранее — клещевой риккетсиоз или клещевой сыпной тиф Северной Азии). На сегодняшний день Алтайский край, наряду с республикой Алтай, занимает лидирующее место в РФ по заболеваемости этим риккетсиозом, который регистрируется во всех сельских районах и городах края с колебаниями заболеваемости от 24,3 до 70,4 на 100 тыс. населения.

Официальная регистрация СКТ в Алтайском крае ведется с 1942 г. [4, 5]. В более поздние годы проводилось изучение особенностей клинического течения и эпидемиологии данного риккетсиоза [1, 2, 3, 6, 7, 8, 9]. Несмотря на то, что клиническая картина и эпидемиология СКТ в Алтайском крае ранее изучалась, широкая распространенность природных очагов СКТ с высоким уровнем заболеваемости этой инфекцией и обнаружение ранее в этих в очагах других клещевых патогенов порядка *Rickettsiales* (*R. heilongjiangensis*, *Anaplasma phagocytophilum* и др.) требуют продолжения исследований в этой области [10, 11, 14; и др.].

Цель исследования: изучить современные клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности СКТ в Алтайском крае.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 185 больных СКТ, госпитализированных в инфекционное отделение МУЗ «Городская больница №5» г. Барнаула в течение 2005-2008 гг.

Диагноз СКТ ставился на основании ведущих клинических симптомов (острое начало заболевания, лихорадка, макуло-папулезная сыпь, наличие первичного аффекта); данных эпидемиологического анамнеза, позволяющих выяснить причины и условия, приведшие к заражению; результатов лабораторного и иммуносерологического исследования.

Лабораторные и инструментальные исследования проводились на базе МУЗ «Городская больница №5» г. Барнаула. Постановка серологических реакций (РСК, ИФА, РТГА) осуществлялась в вирусологической лаборатории ФГУЗ «Центра гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае». Молекулярно-генетический анализ 12 биопсийных образцов кожи с места первичного аффекта от больных СКТ проведен на базе лаборатории «*Unité des Rickettsies*» (г. Марсель, Франция) в рамках международного сотрудничества со Средиземноморским Университетом совместно с доктором мед. наук С.Н. Шпыновым.

Однораундовую ПЦР проводили с применением праймеров амплифицирующих ген цитрат синтетазы (*gltA*) и фрагмент гена *ompA* риккетсий, с последующим секвенированием положительных образцов ДНК.

Для документации полученных при обследовании данных нами была разработана «Карта клинико-эпидемиологического обследования больного СКТ». Карты обследования больных анализированы стандартными статистическими методами.

Результаты и обсуждение

Большинство случаев заболеваний (60,5%) приходилось на май с последующим постепенным снижением к августу. В течение эпидемического процесса отмечалось два пика заболеваемости. Первый, максимальный, регистрировался в мае — 60,5%, второй, значительно меньший, в сентябре-октябре — 10,3% больных от общего числа заболевших.

В инфекционное отделение больные с СКТ поступали чаще всего на 3-5 день от начала заболевания (57,3%), в среднем на $4,5 \pm 0,2$ день болезни.

Возрастной состав заболевших колебался от 15 до 86 лет (средний — $49,0 \pm 1,1$) и выглядел следующим образом: 15-19 лет — 3,7% больных, 20-29 лет — 11,4%, 30-39 лет — 11,9%, 40-49 лет — 23,2%, 50-59 лет — 26,0%, 60-69 лет — 13,5% и 70 и старше — 10,3%.

Среди заболевших преобладали мужчины — 112 (60,5%) чел., что связано, вероятнее всего, с более частым их контактом с природными очагами инфекции при охоте, рыбалке, строительстве домов, дач и т. д.

По социальному признаку среди больных доминировали рабочие и служащие промышленных предприятий, учреждений и частных организаций — 52,9%, а также пенсионеры — 30,3%, студенты и школьники — 5,4%, не работающее население — 11,4%.

Городские жители составляли 162 (87,6%) чел., жители сельской местности — 23 (12,4%).

Только у 103 (55,7%) из 185 больных при сборе эпидемиологического анамнеза имелись указания на присасывание одного или нескольких клещей. У 82 (44,3%) больных факт присасывания клеща установить не удалось, при этом у 64 (40,5%) из них при осмотре кожных покровов был обнаружен очаг некротического воспаления. Это связано, вероятнее всего, с безболезненностью присасывания клеща и чаще всего отсутствием болезненности в месте первичного аффекта [9].

Из 138 больных 117 (84,8%) подвергались нападению клещей во время нахождения в граничащих с городом районах (Калманский, Первомайский, Косихинский, Павловский, Завьяловский и другие), реже — г. Барнаула или его пригородах (ленточный бор) — 13,8%, пребывание в республике Алтай — 1,4%. По условиям заражения 38,4% связано с пребыванием в лесу (отдых, сбор ягод, грибов, лекарственных дикорастущих растений), охотой, рыбалкой, 47,0% — с нахождением на приусадебных участках, на производственные условия заражения приходилось 8,1%, прочие причины — 6,5%.

Чаще всего клещей находили на волосистой части головы и в области шеи — 41,5%, на туловище — в 38,5% случаев, на нижних конечностях — в 12,6%, на верхних конечностях — в 7,4%.

Почти половина больных (58,9%) указывали дату присасывания клеща, что позволило вычислить продолжительность инкубационного периода. Инкубационный период колебался от 1 до 22 дней (в среднем $7,0 \pm 0,4$ дня) и более чем у половины больных (55,0%) составлял 3-7 дней. У 76 больных (41,1%) установить длительность инкубационного периода было затруднительно из-за отсутствия четких данных о дате присасывания клеща, наличия неоднократного или множественного присасывания клещей или отрицания такового даже при обнаружении первичного аффекта.

Легкая степень тяжести регистрировалась в 9,2%, средняя степень тяжести — 87,6%, тяжелая — в 3,2% случаев.

Преобладало (85,2%) острое начало заболевания с лихорадки и симптомов интоксикации. И только у 14,8% больных отмечались продромальные явления в виде субфебрилитета, познабливания, общей слабости, болей в мышцах и суставах, ухудшении сна и аппетита, продолжающиеся 1,5-3 дней. В 3,2% случаев температура тела повышалась до субфебрильных показателей ($37,0-37,9^\circ\text{C}$), в 79,5% — до фебрильных значений ($38,0-39,9^\circ\text{C}$), в 16,8% случаев — до высоких значений ($40,0^\circ\text{C}$ и выше) и лишь в у 1 (0,5%) чел. — гиперпиретическая (выше $41,1^\circ\text{C}$) лихорадка. Продолжительность лихорадочного периода колебалась от 1 до 12 дней (в среднем $6,4 \pm 0,2$ дня), чаще температура держалась 4-7 дней (67,6%), у 24,3% лихорадка длилась более 8 дней.

Почти все больные предъявляли жалобы на общую слабость (98,9%). В период разгара заболевания больные отмечали головную боль различной степени выраженности (84,9%), головокружение (38,4%), озноб (94,6%), жар (44,9%), потливость (71,4%), миалгии и артралгии (25,9 и 36,8% соответственно), снижение или отсутствие аппетита (87,6%), нарушение сна (63,2%), тошнота (23,2%), рвота (10,8%).

Характерные изменения кожи в области предполагаемого или точно указанного места присасывания клеща в виде первичного аффекта отмечались еще до появления лихорадки и наблюдались у 158 (85,4%) больных, из которых 64 (40,5%) отрицали факт присасывания клеща (табл. 1). Согласно нашим наблюдениям, в 63,3% случаев первичный аффект представлял собой очаг воспаления в виде участка некроза (язва) размером 0,2-1,5 см, окруженного инфильтратом с зоной гиперемии по краям. Воспалительный инфильтрат, окружающий очаг некроза, достигал размеров от 0,5 до 2,0 см, окружающая его зона гиперемии кожи — от 0,5 до 8-10 см в диаметре. В 23,8% случаев сформировался участок некроза от 0,2 до 2,0 см, расположенный на слегка инфильтрированном основании, без зоны гиперемии, размером от 0,5 до 2,0 см. В 7,3% отмечался только инфильтрат, без некроза и зоны гиперемии кожи, размером 0,5-1,0 см. В 5,6% случаев наблюдалась инфильтрация и гиперемия кожи, без очага некроза, достигавшие размеров от 0,4 до 2,0, в одном случае — 4,0-10,0 см. В 2 случаях (1,1%) в области зоны гиперемии наблюдались мелкие везикулы. В 78,0% случаях очаг некроза был покрыт корочкой коричневого или буро-коричневого цвета. В четырех случаях (2,3%) больные предъявляли жалобы на зуд и жжение в месте

Таблица 1
Клиническая характеристика сибирского клещевого тифа

Клинические симптомы и синдромы	Частота (n=185)		
	Абс., чел.	%	Длительность (в днях)
Общая слабость и недомогание	183	98,9	9,0±0,2
Озноб	175	94,6	4,2±0,2
Жар	83	44,9	3,5±0,2
Потливость	132	71,4	4,3±0,2
Головная боль	157	84,9	6,2±0,2
Головокружение	71	38,4	4,7±0,3
Снижение или отсутствие аппетита	162	87,6	7,1±0,2
Нарушение сна	117	63,2	5,4±0,4
Миалгии	48	25,9	4,3±0,3
Артралгии	68	36,8	5,8±0,4
Кашель	25	13,5	5,4±0,5
Насморк	7	3,8	3,6±0,8
Боль/першение в горле	32	17,3	4,6±0,4
Тошнота	43	23,2	3,3±0,3
Рвота	20	10,8	2,1±0,3
Диарея	13	7,0	2,8±0,3
Гепатомегалия	28	15,1	6,8±0,4
Спленомегалия	10	5,4	4,6±0,3
Первичный аффект	158	85,4	-
Регионарный лимфаденит, в т.ч. с первичным аффектом	118 114	63,8 96,6	- -
Сыпь	184	99,5	3-22 (8,5±0,2)

присасывания клеща и формирования первичного аффекта. Болезненность в области первичного аффекта отмечалась лишь в 17 случаях (9,6%), что позволяет согласиться с мнением Г.И. Феоктистова (1958) о том, что выраженная болезненность и отек в месте первичного аффекта обусловлены вторичной инфекцией.

Первичный аффект располагался на волосистой части головы в 38,4% случаев, в области шеи — в 4,5%, на туловище — в 35,1%, на нижних и верхних конечностях — в 17,5 и 4,5% случаев соответственно. У 17 из 158 больных было отмечено два первичных аффекта, расположенных близко друг от друга, у одного больного — три первичных аффекта на волосистой части головы.

Регионарный лимфаденит имел место у 63,8% больных от общего числа заболевших и в 96,6% случаях у больных с первичным аффектом. Регионарный лимфаденит появлялся практически одновременно с первичным аффектом. Лимфатические узлы были подвижными, эластичными, не спаивались между собой и окружающими тканями, от 1 до 3,5 см в диаметре, кожа над ними не изменена, в 63,6% — умеренно болезненные при пальпации в первые дни болезни. В 2 случаях от первичного аффекта по направлению к регионарным лимфатическим узлам шла четко выраженная дорожка подкожного лимфангоита.

Характерным и постоянным признаком СКТ являлась экзантема, появлявшаяся в среднем на 3,4±0,1 день заболевания (от 1 до 9 дней). У большинства больных (70,1%) сыпь появлялась на 2-4 день заболевания, в 1-ый день — у 10,3% больных, позже 5-го дня — у 19,6% больных. Как правило, сыпь была обильная (66,8%) и локализовалась на коже туловища, конечностей, шеи, в 20,1% — на лице, а у 40 (21,7%) больных — на ладонях и подошвах. У 46,2% больных наблюдалась полиморфная сыпь, состоящая из розеол, папул и пятен, у 41,8% — пятнисто-папулезная и у 12,0% — розеолезно-папулезная. В 6,5% случаях (12 больных) сыпь носила геморрагический характер в виде петехий и геморрагий небольших размеров. Элементы сыпи располагались на неизменном фоне кожи, имели размер от 1-4 мм до 1,5 см в диаметре, не были склонны к слиянию и не сопровождалась зудом. Период высыпаний длился в среднем 8,5±0,2 дня (от 3 до 22 дней), но у большинства больных (63,6%) — сыпь исчезала через 7-10 дней после появления. В 29,3% случаях на месте угасания элементов сыпи наблюдалась буроватая пигментация.

В 3,8% — гиперемия лица, в 30,3% — явления склерита и конъюнктивита, в 65,4% — гиперемия и

инъекция слизистой оболочки зева, у 22,7% — бледность кожных покровов, у остальных — без изменений.

Изменения со стороны ЦНС проявлялись различной степени выраженности головной болью у 84,9% больных и нарушением сна у 63,2% больных. В большинстве случаев (59,9%) головная боль была распространенной, реже локализовалась в лобной, височной или лобно-височной областях (30,6%), другая локализация — 9,5%. Нарушение сна проявлялось бессонницей (58,1%), сонливостью днем (17,1%), поверхностным прерывистым сном (24,8%), по одному случаю — бредом и кошмарными сновидениями. На фоне высокой температуры у большинства больных отмечалась вялость (44,9%), реже — апатия и заторможенность (23,8%), у 4 больных (2,2%) — возбуждение. Наличие менингеальных знаков было отмечено лишь у одного больного с клинико-лабораторным подтверждением менингеальной формы клещевого энцефалита (микст-инфекция — СКТ+КЭ). У данного больного на фоне упорной головной боли, сопровождающейся тошнотой и рвотой, и лихорадки определялась ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига и Брудзинского. Воспалительные изменения в ликворе характеризовались плеоцитозом (2160 клеток в мкл) преимущественно лимфоцитарного характера (лимфоцитов 61%).

У некоторых больных отмечались катаральные явления в виде першения и болей в горле (17,3%), насморка, заложенности носа (3,8%), у 13,5% — сухой кашель. При аускультации легких у большинства больных (86,5%) выслушивалось везикулярное дыхание, у 13,5% — жесткое дыхание, при этом у 3,2% больных отмечались единичные сухие хрипы. У одного больного течение СКТ осложнилось пневмонией.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были наиболее выраженными в разгар заболевания: у 38,4% — относительная брадикардия, у 51,4% больных — глухость сердечных тонов. АД у большинства больных (65,9%) оставалось в пределах нормы, у 18,4% больных имела место гипотония. У 15,7% больных (преимущественно лица пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями) отмечалась склонность к его повышению АД до 140/90-190/130 мм рт.ст.

Со стороны пищеварительной системы в разгар заболевания 87,6% больных беспокойно снижение или полное отсутствие аппетита, 23,2% — тошнота, 10,8% — однократная или повторная рвота, 37,8% — запор, реже — 7,0% — диарея энтеритного характера (жидкий стул от

Таблица 2
Лабораторные показатели больных сибирским клещевым тифом

Показатели (n=185)	Абс., чел.	%
Нормоцитоз	170	91,9±2,0
Лейкоцитоз (>9,0*10 ⁹ /л)	6	3,2±1,3
Лейкопения (<4,0*10 ⁹ /л)	9	4,9±1,6
Нейтрофилез (палочкоядерные нейтрофилы >5%)	18	9,7±2,2
Нейтропения (палочкоядерные нейтрофилы <2%)	140	75,7±3,2
Лимфоцитоз (>44%)	4	2,2±1,2
Лимфопения (<27%)	105	56,8±3,6
Моноцитоз (>8%)	10	5,4±1,7
Моноцитопения (<4%)	18	9,7±2,2
Эозинофилия (>5%)	1	1,5±0,5
Анэозинопения (<1%)	6	3,2±1,3
Ускоренная СОЭ (муж. >10мм/час, жен. >15 мм/час), в том числе >30 мм/час	59 2	31,9±3,4 -
Анемия (Hb у мужчин <130 г/л, у женщин <115 г/л)	1	0,5±0,5
Изогипостенурия	16	8,6±2,1
Протеинурия	73	39,5±3,6
Лейкоцитурия	89	48,1±3,7
Цилиндрурия	13	7,0±1,9
Эритроцитурия	3	1,6±0,9
Повышение активности АлАТ, >1,5 раз (n = 147)	53	36,1±4,0
Повышение активности АсАТ, >1,5 раз (n = 147)	53	36,1±4,0
Гипербилирубинемия (n = 147)	4	2,7±1,3

2-3 до 5-6 раза в день). При объективном осмотре у 94,1% больных наблюдались умеренная обложенность языка, у 2,2% — субиктеричность склер, у 17,8% — болезненность в эпигастрии и/или правом подреберье, у 15,1% — увеличение печени, а у 5,4% — селезенки. При ультразвуковом исследовании определялись гепатомегалия и диффузные изменения структуры печени, спленомегалия. Среди наблюдаемых нами больных течение СКТ у одного больного осложнилось острой пневмонией.

Лабораторное обследование больных включало в себя общеклинические анализы, биохимический анализ крови, при необходимости, исследования на другие инфекции, ЭКГ, УЗИ и пр.

При поступлении в стационар у большинства больных (91,9%) в гемограмме выявлялся нормоцитоз, реже — лейкопения (4,9%) и лейкоцитоз (3,2%). У 9,7% больных наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением палочкоядерных нейтрофилов до 21,0%. Повышение СОЭ отмечалось в 31,9% случаев, в том числе у двух больных более 30 мм/ч (табл. 2).

В урограмме на фоне лихорадки отмечались умеренная протеинурия (39,5%), лейкоцитурия (48,1%), цилиндрурия (7,0%).

В биохимическом анализе крови (обследовано 147 человек) отмечалось увеличение активности сывороточных аминотрансфераз в 1,5-4,5 раза: АлАТ (у 36,1% больных) и АсАТ (у 36,1% больных). У 4 больных было повышено содержание общего билирубина (до 34-46 мкмоль/л) за счет прямой фракции.

С целью этиологической верификации диагноза сыворотка крови всех пациентов была исследована в реакции связывания комплемента (РСК) с цельнорастворимым антигеном *Rickettsia sibirica*. РСК с коммерческим антигеном *R. sibirica* осуществлялась микрометодом по общепринятой методике [13], используя эритроцитарный диагностикум производства НПО «Биомед» г. Пермь.

Забор крови производили в динамике двукратно. Первые образцы сывороток были взяты сразу после поступления больных в стационар (в среднем на 6,0±0,2 день от начала заболевания), вторые сыворотки — непосредственно перед выпиской (в среднем на 12,6±0,2 день). Повторно сыворотки забирались с интервалом в 6,6±0,1 день. Диагностически значимым было нарастание титра антител не менее чем в 2-4 раза с диагностическим титром 1:8 и выше. Серологически диагноз подтвержден в 44,3% случаев (у 82 больных). Титры антител колебались от 1:8 до 1:128, с нарастанием в динамике в 2-4 раза. У 25 больных (53,2%), отрицавших факт присасывания клеща, отмечался положительный результат серологического исследования (РСК) на СКТ.

С целью исключения микстинфицирования проводились серологические исследования на клещевой энцефалит и клещевой боррелиоз. Определение антител к боррелиям проводили методом ИФА (*Ig M* и *Ig G*), антител к вирусу клещевого энцефалита — методами ИФА (*Ig M* и *Ig G*) и РТГА.

У троих больных была диагностирована микстинфекция: у двоих — СКТ+КЭ (менингеальная и лихорадочная формы), у одного — СКТ+КБ. Диагноз клещевых микстформ устанавливали на основании клинико-эпидемиологических и серологических исследований

крови (обнаружение антител класса к вирусу КЭ в ИФА и РТГА, антител к боррелиям в ИФА, антител к *R. sibirica* в РСК).

У 12 пациентов проведен молекулярно-генетический (ПЦР, определение нуклеотидных последовательностей — секвенирование) анализ биопсийных образцов кожи с места первичного аффекта. 10 из 12 проб были положительны в ПЦР, применяя *ompA* и *gltA* праймеры. При выполнении ПЦР все отрицательные контроли оставались отрицательными. Были амплифицированы и секвенированы 1234 и 590 пар оснований для *gltA* и *ompA* генов, соответственно. Для обоих генов нуклеотидные последовательности, полученные из всех 10 образцов, были идентичны и имели 100% гомологии с секвенсом *R. sibirica* для *gltA* (GenBank number U59734) и *ompA* (GenBank number U43807) генов. При этом лишь у 1 пациента из 10 имело место серологическое подтверждение диагноза.

Комплексное лечение СКТ включало в себя назначение этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии с учетом тяжести течения заболевания и сроков госпитализации. В качестве этиотропной терапии все больные получали антибиотики, прежде всего, тетрациклинового ряда — в 96,4% случаях и левомицетин 3,6%. Антибиотики назначались в средне-терапевтических дозировках. Курс лечения оставался в среднем 8,4±0,1 день. Нормализация температуры с момента приема антибиотиков наблюдалась в среднем на 3,2±0,1 день заболевания (от 1 до 7 дней), чаще на 2-4 день (79,2%). Патогенетическая терапия включала в себя дезинтоксикационную (в зависимости от степени тяжести проводилась с помощью энтерального, инфузионного методов или их сочетания), десенсибилизирующую и симптоматическую терапию.

Во всех случаях заболевание закончилось выздоровлением. Период клинического выздоровления характеризовался улучшением общего состояния больных и исчезновением основных симптомов заболевания. У 11,9% реконвалесцентов при выписке сохранялся астеновегетативный синдром, у 40,4% больных в месте первичного аффекта отмечались умеренная инфильтрация и/или пигментация, шелушение кожи, а у 59,6% — участок некроза. У 26,3% — сохранялся в меньшей степени выраженности регионарный лимфаденит.

Средний койко-день составлял 9,3±0,1 дней (5-16 дней).

Таким образом, СКТ в Алтайском крае сохраняет основные эпидемиологические черты природно-очаговой инфекции с отчетливо-выраженной сезонностью. В современных условиях отмечается более частое вовлечение в эпидпроцесс лиц старше 50 лет. С клинической стороны отмечается снижение тяжести течения этой инфекции, длительности лихорадочного периода, частоты гепато- и спленомегалии, отсутствие очаговой симптоматики, уменьшение артралгий и миалгий, удлинение инкубационного периода.

СКТ в настоящее время имеет благоприятное течение, низкую частоту осложнений с отсутствием летальных случаев; хорошо поддается терапии обычными антибактериальными препаратами (группа тетрациклина, левомицетин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселов Ю.В., Гранитов В.М., Горбунов Н.С. Материалы к географии клещевого сыпного тифа в Алтайском крае // Актуальные проблемы современной медицины. — Барнаул, 1970. — Вып. 2. — С. 93-94.
2. Гранитов В.М., Старцева Г.Г., Горбунова Т.Н. Особенности клещевого сыпного тифа Северной Азии у жителей города // Клиническая медицина. — 1988. — № 4. — С. 114-116.
3. Гранитов В.М., Старцева Г.Г., Гаян Л.В. Некоторые медико-географические и экологические аспекты клещевого сыпного тифа Северной Азии в Алтайском крае // Географические проблемы Алтайского края: Тез. докл. науч.-практ. конф. — Барнаул, 1991. — Вып. 2. — С. 147-148.
4. Кулагин С.М., Коршунова О.С., Алфеев Н.И. Обнаруженный очаг клещевого сыпного тифа в Алтайском крае // Новости медицины. Изд. АМН СССР. — 1947. — № 5. — С. 26-28.
5. Кулагин С.М. Клещевой сыпной тиф в Алтайском крае: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1953.
6. Никулина М.А., Гранитов В.М. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого сыпного тифа Северной Азии // Мат. пятого съезда врачей инфекционистов, микробиологов и эпидемиологов Алтайского края. — Барнаул. — 1996. — С. 130-132.
7. Оберт А.С., Прейдер В.П., Безруков Г.В. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого риккет-

сиоза в различные периоды наблюдения (по материалам Алтайского края) // Природноочаговые инфекции в России: Современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения: Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. — Омск, 1998. — С. 137-138.

8. Оберт А.С., Рудаков Н.В., Рудакова С.А. и др. Дальнейшие наблюдения в природных очагах клещевого риккетсиоза на территории Алтайского края // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2007. — № 4. — С. 34-36.

9. Рудаков Н.В., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз. — Омск, 2001. — 120 с.

10. Рудаков Н.В., Оберт А.С., Калмин О.Б., Рудакова С.А., Самойленко И.Е. Новые и возвращающиеся природноочаговые инфекции и лабораторная верификация гранулоцитарного эрлихиоза в Алтайском крае // Природные и антропогенные предпосылки состояния здоровья населения Сибири: Материалы науч.-практ. конф. — Барнаул, 2001. — С. — 47-50.

11. Рудаков Н.В., Матущенко А.А., Шпынов С.Н., Рудакова С.А. Новые и возвращающиеся природноочаговые инфекции: теоретические и прикладные аспекты проблемы // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. — 2002. — Т. 2, №4. — С. 16-19.

12. Феоктистов Г.И. Клещевой сыпной тиф Северной Азии в Иркутской области (клиническое и экспериментальное исследование): Автореф. ... дис. докт. мед. наук. — Л., 1961. — 34 с.

13. Эпидемиологический надзор за клещевым риккетсиозом. Иммунодиагностика заболевания и методы выявления возбудителя. Метод. рекомендации / В.К. Ястребов, Т.А. Решетникова, Н.В. Рудаков и др. — Омск: МЗ СССР, 1992. — 40 с.

14. Shpynov S., Fournier P.-E., Rudakov N., Raoult D. "Candidatus Rickettsia tarasevichiae" in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Russia // Ann NY Acad Sci. Rickettsiology: present and future directions. — 2003. — Vol. 990. — P. 162-172.

Адрес для переписки: Арсеньева Ирина Владимировна — заочный аспирант кафедры инфекционных болезней АГМУ, врач 1-го инфекционного отделения МУЗ «Городская больница №5» г. Барнаул. Тел. 68-84-09, 68-44-96. E-mail: ariv26@mail.ru.

© БАЛОВНЕВА Я.В., БЕЛОЗЕРОВ Е.С., БУЛАНЬКОВ Ю.И., БОЛЕХАН В.Н. — 2008

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ В МОЛОДЕЖНОЙ СРЕДЕ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПОЛОВЫМ ПУТЕМ

Я.В. Баловнева, Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков, В.Н. Болехан
(Военно-космическая академия им. А.Ф. Можайского;
Российская Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург)

Резюме. В статье представлена информация об актуальности исследования рискованного поведения молодежи, определяющего распространение инфекций, передающихся преимущественно половым путем. Исследование выполнено на базе обследования молодежи мегаполиса, студентов вузов и больных ВИЧ-инфекцией, гонореей, сифилисом, трихомониазом, генитальным герпесом, урогенитальными микоплазмозом и хламидиозом.

Ключевые слова: инфекции, передающиеся половым путем, социологическое исследование, факторы риска.

THE FACTORS, DETERMINING THE SPREADING INFECTIONS, TRANSMITTING BY SEXUAL WAY

J.V. Balovneva, E.S. Beloseroev, U.I. Bulanjkov, V.N. Bolekhan
(Military — Space Academy named after A.F. Mozhajsky, Russian Military–Medical Academy, St. Peterburg, Russia)

Summary. In the article information is presented about actuality of research of risky behaviour of young people, determining distribution of infections, transmitted by sexual way. Research is executed on the base of inspection of young people of megapolice, students of higher educational establishments and patients with HIV-infection, gonorrhoea, syphilis, trichomoniasis, genital herpes, urogenital mycoplasmosis and chlamydiosis.

Key words: infections, transmitted by sexual way, risk factors.

Как известно образ жизни на 50% определяет здоровье человека [1]. В XXI век человечество вступило с эпидемическим распространением инфекций, передающихся преимущественно половым путем (ИППП), причем, не только с ВИЧ/СПИД, но множеством других мини-эпидемий этой группы. В мире каждый год среди молодых людей до 25 лет происходит более 100 миллионов новых заражений инфекциями, передающимися преимущественно половым путем, исключая ВИЧ [2]. Высокие показатели заболеваемости ИППП в молодежной среде связаны с особенностями поведенческих характеристик подрастающего поколения. Очевидно, что широкое распространение ИППП характерно не для всей молодежи, а для определенных ее групп, что зависит от конкретных условий жизни, уровня образования, воспитания и от характера усвоенных в процессе жизни норм поведения.

Среди ИППП наиболее часто встречаются гонококковая, трихомонадная, хламидийная, микоплазменная инфекция, а также бактериальный вагиноз [3,4].

Сегодня в молодежной среде приемлемы фактически все модели сексуального поведения и все типы сексуальных отношений. Ранняя сексуальная активность подростков стала одной из важнейших социальных проблем России. Лишь 8-12% юношей считают раннее начало половой жизни неприемлемым для себя. Употребление алкоголя и психотропных препаратов накладывают свой отпечаток на сексуальное поведение, отмечаются различные формы такого поведения для

здоровых людей и больных алкоголизмом или наркоманией. Причем наркомания в стране приобрела черты эпидемии. Так, в Санкт-Петербурге за последние 7 лет количество детей и подростков, состоящих под наблюдением увеличилось почти в 1,5 раза, в 2 раза увеличилась заболеваемость наркоманией среди подростков [5]. Этими обстоятельствами определяется то факт, что в возрастной группе 15-24 года частота случаев хламидиоза за последние 10 лет повысилась в 7,4 раза, герпетических урогенитальных инфекций — в 29,8 раза [6,7,8].

Доказано, что наличие у субъекта ИППП, даже бессимптомной, увеличивает вероятность передать и получить ВИЧ в 10 раз. Поэтому эпидемия ВИЧ-инфекции и традиционных венерических болезней прямо связаны [9, 10].

Цель исследования: провести анализ поведенческих характеристик, определяющих распространение ИППП у молодежи.

Материалы и методы

Под наблюдением находились лица молодого возраста, жители мегаполиса, а также больные гонореей, трихомониазом, сифилисом, негонорейным уретритом, генитальным герпесом, ВИЧ-инфекцией (табл. 1).

Учитывая тесную связь распространения ИППП с поведенческими характеристиками, мы путем анкетирования изучили показатели психоэмоционального статуса молодежи (929 мужчин и 929 женщин), исполь-

Социальный состав обследованных групп

Группы обследованных	Мужчины, чел.	Женщины, чел.	Всего, чел.
Жители мегаполиса возрастной группы 15-48 лет	188	212	400
Студенты-медики 2-6 курсов	106	127	233
Студенты-медики 1 курса и абитуранты	109	118	227
Студенты немедицинских вузов	183	106	289
Учащиеся ПТУ	29	52	81
Больные ИППП			
— анкетирование,		318	318
— в том числе клиническое обследование		113	113
Больные ВИЧ-инфекцией	174	34	208
Работницы коммерческого секса	-	174	174

зую тест самооценки Ч. Д. Спилберга — Ю. Л. Ханина (Ю.Л. Ханин, 1985), госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS [A. Zigmond, 1983].

Статистическая обработка осуществлялась с использованием критерия Стьюдента. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как показали исследования, в условиях социально-экономического преобразования общества прослеживаются неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья молодежи (по данным обследования студентов медицинского вуза): а) более половины студентов составили группы с пониженным состоянием здоровья и с выраженной тенденцией к уменьшению основной группы здоровья; б) среди женщин наибольшее распространение получили заболевания женских половых органов, а у мужчин — заболевания легких и желудочно-кишечного тракта (хронический бронхит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит); в) по самооценке студентов большинство причин обусловлено характером организацией учебного процесса и оказания медицинской помощи, недостаточным уровнем благосостояния и контролем за собственным здоровьем.

Низкий уровень здоровья молодежи существенно зависит от распространенности факторов рискованного поведения, что подтверждается: широким распространением табакокурения, ранним началом половой жизни и высоким удельным весом добрачной половой связи (76,3%) с высоким уровнем незащищенного секса (48,5% используют презервативы от случая к случаю); ранним началом и распространенным потреблением крепких спиртных напитков; ростом в молодежной популяции лиц, употребляющих наркотические средства; значительным ростом заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера, обусловленной алкоголизмом, наркоманией; значительным увеличением групп работников коммерческого секса, несущих опасность распространения ИППП в молодежной среде.

Исследованиями установлено, что на фоне снижения уровня здоровья и изменения образа жизни населения наблюдается значительный рост числа больных ИППП и ВИЧ-инфекцией, преимущественно молодого возраста: среди молодежи неоднократно болели ИППП 1,12±0,01% женщин и 2,5±0,03% мужчин, один раз переболели 7,3±0,56% женщин и 7,5±0,69% мужчин, затруднились ответить 3,2±0,02% женщин и 6,2±0,43% мужчин.

Среди факторов риска возникновения и распространения ИППП в молодежной среде одним из доминирующих является высокий уровень нарушения психологического статуса с тенденцией роста его негативных показателей: личностная тревожность выявлена более чем у половины взрослого населения, у третьей части в возрастной группе 20-25 лет. Депрессия имеет место у 33,2% мужчин и 44,5% женщин, а у лиц возрастной группы 20-25 лет — у каждого пятого. Расстройства в психологическом статусе способствуют формированию деликвентных поведенческих реакций и изменению образа жизни.

Таблица 1

Наркомания, ставшая бедствием молодежи, в значительной степени влияет на показатели здоровья: 53,0% ПИН страдают гепатитом С, в том числе 39,1% в виде моноинфекции, 13% — в сочетании с ВИЧ-инфекцией, 23,5% ПИН инфицированы ВИЧ; 40% страдают урогенитальным хламидиозом, 33,9% — генитальным герпесом; 23,1% — уреаплазмозом, 14,8% — урогенитальным кандидозом, 7,8% — гонореей, 7,8% — урогенитальным трихомонозом, 1,7% — сифилисом.

Среди мужчин, страдающих генитальным герпесом, отмечалось значимо большее ($p < 0,05$) число половых партнеров (в среднем 16,4), чем среди мужчин, обратившихся для обследования на ИППП (в среднем 7,6). Также как и у женщин, $3/4$ мужчин, больных генитальным герпесом, состояли в семейных отношениях, в то время как среди мужчин, обратившихся для обследования на ИППП это число не превышало половины (47,5%). Мужчины, страдающие генитальным герпесом значимо чаще ($p < 0,05$) отмечали в анамнезе ИППП по сравнению с мужчинами, обратившимися для обследования на ИППП (соответственно 33,3% против 19,5%). Несмотря на это среди опрошенных в обеих группах больных, лишь $1/3$ респондентов постоянно использовала презервативы.

По данным анализа анонимного анкетирования из 52 девушек, учащихся в ПТУ, имевших 10 и более половых партнеров 8 девушек, по крайней мере, несколько раз участвовали в групповом сексе, 7 — однократно, 1 занимается проституцией, 9 пробовали наркотики, у 38,5% имели место половые контакты с иностранцами, 20 (38,5%) перенесли венерические заболевания. Среди юношей, учащихся в ПТУ и имевших более 10 половых партнеров (29 чел.), 11 участвовали в групповом сексе, 9 употребляют алкоголь, 2 — пробовали наркотики, 5 пользуются услугами проституток, 5 (17,2%) перенесли венерические заболевания. Лишь 15,4% девушек и 13,8% юношей из этой группы регулярно пользуются презервативами.

В структуре ИППП социально и экономически наиболее значима ВИЧ-инфекция, распространение которой тесно связано с асоциальным поведением, течение пожизненно, лечение дорогостояще и не обеспечивает элиминацию вируса из организма. ВИЧ-инфекция несет угрозу обороноспособности страны, так как свыше 80% заболевших — лица возрастной группы до 30 лет, преимущественного мужского пола. Полагаем, что внедрение лабораторного обследования на ВИЧ-инфекцию поступающего на военную службу молодого пополнения является эпидемиологически эффективным и экономически целесообразным мероприятием: позволяет выявить лиц, скрывающих ранее полученное заболевание или не подозревающих его наличие у себя, своевременно предупредить занос инфекции в воинские коллективы и последующее распространение ее, а также исключить большие материальные затраты, связанные с обследованием, экспертизой и увольнением военнослужащих из Вооруженных сил.

Таким образом, в стране на фоне традиционно широко распространенного табакокурения, употребления алкоголя появились новые, ранее не свойственные нашему обществу по своей масштабности, группы риска: потребители психотропных средств, работники коммерческого секса. Претерпевает изменение инфраструктура наиболее часто встречающихся инфекций, передающихся половым путем: рост удельного веса ВИЧ-инфекции, урогенитального хламидиоза, микоплазмоза, а симптомы при ИППП, такие как уретриты и эндцервициты значительно чаще вызываются хламидиями и микоплазмами, а не гонококками как в 80-е годы. Эпидемический процесс при ИППП, включая ВИЧ/СПИД, является отражением образа жизни: заболевае-

мость сифилисом, регистрируется преимущественно в молодых возрастных группах (15-25 лет), не занятых в производстве или учебе, с вовлечением с ростом удельного веса среди заболевших женщин, половина из них употребляют алкоголь и табакокурение, более половины инфицированы другими ИППП. Нарастающая эпидемия ИППП, особенно ВИЧ-инфекция представляют

угрозу национальной безопасности страны и обуславливает необходимость пересмотра законодательной базы ресурсного и структурного обеспечения мероприятий по профилактике этих социально-значимых заболеваний с учетом различных социальных групп населения с разработкой комплекса мероприятий и алгоритма взаимодействия различных спецслужб и подразделений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И. ВИЧ-инфекция — Элиста: Джангар, 2005.
2. Инфекции, передающиеся половым путём, в общей врачебной практике / Под ред. О.Ю. Кузнецовой. — СПб.: Издательский дом, 2003. — 128 с.
3. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 301 с.
4. Кулагин А.В. Научные основы создания системы реабилитации лиц с различными формами зависимости (никотиновая, алкогольная, токсикомания) и медико-экономические оценки ее эффективности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 23 с.
5. Лисицын Ю.П. Здоровье — общественное здоровье — образ жизни // Социально-гигиенические исследования образа жизни и

- состояние здоровья населения: Сб. науч. трудов. — 1985. — С. 5-10.
6. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции. Руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2003. — 400 с.
7. Смирнова Т.С. Ситуация по ИППП в Санкт-Петербурге. // Материалы конференции "Контроль и профилактика инфекций, передаваемых половым путем": Российско-шведский проект. — М., 2004. — С. 78-79.
8. Centers for Disease Control. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. — 2006. — Vol. 55 (14). — P. 1-17.
9. Siobhán M., O'Connor S.M., Taylor Ch.E., Hughes J.M. Emerging Infectious Determinants of Chronic Diseases // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006 — Vol. 12(7). — P. 1051-1057.

Адрес для переписки: Белозеров Евгений Степанович, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор НИЛ СПИД кафедры инфекционных болезней Российской Военно-Медицинской академии. Тел (812) 717-45-03. e-mail: tessyes@yandex.ru

© НАМАЗОВ Н.ДЖ. — 2008

ФАУНА И ВИДОВОЙ СОСТАВ КРОВОСОСУЩИХ КОМАРОВ (DIPTERA, CULICIDAE) В ЮГО-ВОСТОЧНОЙ ЧАСТИ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ И, В ЧАСТНОСТИ, САЛЬЯНСКОЙ РАВИНЫ И ПРОБЛЕМА МАЛЯРИИ

Н.Дж. Намазов

(Национальный Научно-исследовательский Институт Медицинской профилактики им. В.Ахундова, Баку, Азербайджан)

Резюме. Доказано, что развитие взрослых и личиночных форм кровососущих комаров на территории юго-восточной части Азербайджанской республики носит экологически различный характер. Максимальный ареал, где происходит размножение комаров, приходится, главным образом, на искусственные водоемы, составляющие около 70%, естественные (24%) и дупла (6%). Плотность личинок малярийного комара рода *Anopheles* составляет на этой территории 94 экземпляра на квадратный метр, не малярийного комара рода *Culex*-496, *Aedes*-273, *Mn.richiardii*-39 особей на м². Доказано, что переносчиками малярии *An.maculipennis* распространены в предгорной, а *An.sacharovi* и *An.subalpinus* — в равнинной частях вышеуказанной территории.

Ключевые слова: кровососущие комары, малярия, Азербайджанская республика.

THE FAUNA AND SPECIES COMPOUND OF BLOOD SUCKING MOSQUITOES (DIPTERA, CULICIDAE) IN SOUTH — EAST PART OF AZERBAIJAN REPUBLIC, IN PARTICULAR SALYAN PLAIN AND PROBLEM OF MALARIA

N.J. Namazov

(The national Research Institute of Medical Prophylactic named after V.Akhundov, Baku, Azerbaijan)

Summary. It was shown that the development of adult and maggot forms of blood suck mosquitoes on the territory of south-east part of Azerbaijan Republic has an ecological different character. The maximal area where reproducing the mosquitoes in mainly comes to an artificial water reservoir about 70%, to natural -24% and in hollow -6%. The density of larva of malaria mosquitoes of genus *Anopheles* on this territory consists of 94, a malarial mosquitoes of genius *Culex*-496, *Aedes*-273, *Mn.richiardii*-39, copies to 1m². It was proved that vectors of malaria *An.maculipennis* are spreading at permuting *An.sacharovi* and *An.subalpinus* on plain parts of noted above territory.

Key words: blood suck mosquitoes, malaria, Azerbaijan Republic.

Кровососущие комары являются как существенным компонентом «Гнуса» наряду с другими кровососущими двукрылыми, также причиняют огромный вред как временные наружные паразиты человеку и животным. В период обильного лета комаров и других кровососущих двукрылых, снижаются и продуктивность домашних животных. [2,3,5]

Одной из первоочередных задач защиты населения от нападения кровососущих комаров-переносчиков различных трансмиссивных заболеваний, является разработка экологических безопасных интегрированных систем мероприятий. Массовое нападение кровососущих комаров на человека и животных наносят огромный ущерб народному хозяйству. [2,3,7]

Вредность кровососущих комаров не ограничивается только ролью как кровососов. Многие из них являются фактическими или возможными переносчиками возбудителей ряда заболеваний человека малярии, туляремии и некоторые арбовирусные болезни.

Особенно внимание уделялось водоемам, которые являлись местами массового размножения кровососущих комаров и в перспективе позволяли провести гидромелиоративные работы с оздоровлением территории юго-восточной части республики.

Поэтому вопросы борьбы с гнусом и в частности с его компонентами — кровососущими комарами и защита от их нападения в природе становятся важнейшими элементами мероприятий по охране здоровья человека

и животных, и имеют важное народно-хозяйственное значение. Однако в последнее время в результате хозяйственной деятельности человека в различных климато-географических зонах республики происходит преобразование природы. С изменением автогенным трансформация характера природных условий меняются и условия обитания кровососущих комаров, в одних местах отмечено исчезновение их, а в других распространение. В связи с этим возрастает возможность контакта человека с переносчиком. Поэтому всестороннее изучение кровососущих комаров в юго-восточной части республики представляет актуальную проблему.

В географическом отношении Ленкоранская природная область отчетливо разделяется на 2 части: Ленкоранскую низменность и Ленкоранские горы (Тальш), а также изучены Сальянская равнины.

Сальянский подрайон, который входит в состав юго-восточной части Азербайджанской республики, по устройству поверхности — почти идеальная равнина.

Средняя высота 1-10 м. над уровнем океана, у берегов Каспийского моря. Равнина на юго-западе примыкает к предгорьям Алашар-Буроварского хребта, на юге и юго-востоке смыкается с Ленкоранской низменностью. Сальянская равнина рассматривается как один гидрологический район, охватывающий почти нижнее течение Куры. Речная сеть, относящаяся к Каспийскому бассейну, имеет незначительные уклоны. Кура характеризуется режимом весеннего половодья (с конца марта-начала апреля по май, в отдельные годы по июнь, на этот период приходится до 50% стока) и осенних паводков. Наибольшие расходы наблюдаются в августе. [1,3,6,7].

Гидрография Мугани и ее значение в эпидемиологии подробно была описана П.Ф.Здрадовским (1926), что почти аналогично для Сальянской равнины. Для конкретизации места выноса комаров по степени доступности их для проведения противочленичных истребительных мероприятий, все водоемы равнины разбили на несколько типов. Такая классификация водоемов позволяет дифференцированно подходить к объектам обработки, что повышает рентабельность мероприятий.

Водоемы неорошаемой части равнины. Эти водоемы главным образом являются временными водоемами, образующимися при выпадении атмосферных осадков, или же представляют собой заболоченные массивы как ахмазы, староречья и т.п.

Водоемы орошаемой части равнины. Они связаны исключительно с системой орошения (огороды, оросительные каналы, многочисленные фильтрационные водоемы вдоль береговой линии каналов и др.).

Водоемы населенных пунктов равнины. В черте городов Сальяны и Нефтечала водоемы связаны с водопроводной системой и мелкими оросителями, а в остальных населенных пунктах — с оросительной системой. Водоемы городов (Сальяны, Нефтечала) являются:

- а) лужи у водопроводных кранов и в местах повреждения водопроводной системы;
- б) ямы и карьеры (в местах производства кирпича);
- в) мелкие оросительные каналы, питаемые водой из водопровода;
- г) заброшенные колодцы;
- д) деревянные и железные бочки (во дворах городов, населенных пунктах)

Ленкоранская низменность занимает обширную территорию восточной части одноименной области и представляет собой полого-наклонную к Каспийскому морю равнину. Значительная часть территории низменности, примыкающая к берегу Каспийского моря лежит ниже 28 м над уровня мирового океана. Ленкоранские горы представляют собой систему, состоящую из 3-х продольных хребтов, тянущихся с северо-запада на юго-восток под острым углом к Каспийскому морю, где они обрываются крутой линией на известном расстоянии от берега Каспия.

В Ленкоранской природной зоне имеются многочисленные болота и заболоченности, которые сплошь покрыты камышовыми зарослями. В этих местах обильно развиваются личинки *Mn.richiardii*, *Ae.caspius*, *Cx.pipiens*. с обильным ростом плавающей и другой растительности в большинстве водоемов этой зоны в мае, июне и сентябре нарастает численность комаров *An.sacharovi*, *Ae.caspius*, *Cx.pipiens*.

В летний период с уменьшением площади временных водоемов и завершением орошений личинки *An.sacharovi*, *Ae.caspius*, *Cx.pipiens* и др. перемещаются в биотопы, образовавшиеся в лесных и огородно-садовых массивах, где имеются благоприятные условия для их развития.

За период исследования нами было выявлено, что отдельные виды заселяют дупла деревьев, водоемы родникового происхождения, лесные массивы, где происхо-

Таблица 2

Распространение кровососущих комаров (Diptera, Culicidae) в юго-восточной части Республики в Ленкоранской природной зоне

Зоны	<i>An.hurcanus</i>	<i>An.maculipennis</i>	<i>An.sacharovi</i>	<i>An.plumbeus</i>	<i>An.claviger</i>	<i>An.superpictus</i>	<i>An.subalpinus</i>	<i>Ur.unguiculata</i>	<i>Or.pulchripalpis</i>	<i>Cs.longiareolata</i>	<i>Cs.annulata</i>	<i>Mn.richiardii</i>	<i>Ae.caspius</i>	<i>Ae.caspius.caspius</i>	<i>Ae.pulchritalis</i>	<i>Ae.vexans</i>	<i>Ae.geniculatus</i>	<i>Cx.modestus</i>	<i>Cx.mimeticus</i>	<i>Cx.tritaeniorhynchus</i>	<i>Cx.theileri</i>	<i>Cx.pipiens</i>	<i>Cx.pipiens.pipiens</i>	<i>Cx.pipiens.modestus</i>	<i>Cx.territans</i>	<i>Cx.hortensis</i>
Сальянская равнина	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	
Ленкоранская равнина	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
Ленкоранские горы	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	

дит развитие преимагинальных фаз комаров: *An.claviger* Mg, *An.hyrcanus* Pall, *Ae.vexans* Mg, *Ae.geniculatus* Oliv, *Ae.pulchritarsis* Rond.

Как известно, водный фактор с которым связаны места выплода кровососущих комаров, является первостепенным элементом в борьбе с ними. Энтомологические наблюдения проводили с 2003-2007 года в указанных природной области.

Таблица 1

Сравнительные данные о регистрации больных малярией в районах Ленкоранской природной области

№№ пп	Название района	Годы				
		2003	2004	2005	2006	2007
1	Ленкорань	8	6	7	5	7
2	Астара	3	—	—	—	—
3	Масаллы	10	6	3	—	—
4	Нефтечала	4	1	2	0	2
5	Джалилибад	1	—	—	—	—
6	Биласувар	5	10	7	1	—

За последние 3-4 года интенсивность заболевания малярией по данной зоне понизилась. К настоящему времени нельзя говорить о полном оздоровлении, если есть хоть один больной малярией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Х.И., Намазов Н.Д., Гасымов Э.И. Строительство водохозяйственных объектов и проблема малярии. — Баку, 2008. — С. 92-120.
2. Алексеев А.Н. Изменения фауны и численности кровососущих членистоногих в разных регионах СССР, в связи с хозяйственным освоением территории. // Мед. параз. — 1976. — №1. — С. 3-9.
3. Ахундов И.А. Малярия и Culicidae в Азербайджане. — Баку, 1940. — С. 39-65.
4. Багиров Г.А. Кровососущие комары рекреационных зон побережья Каспийского моря Азербайджана и мероприятия по борьбе с ними. — Баку, 1984. — С.163-168.

Важно также отметить, что как только становилось известно о возникновении новых очагов малярии, то немедленно сообщалось местным органам здравоохранения.

Таким образом, в результате исследований в юго-восточной части Азербайджана в Ленкоранской природной области (Талыш) в разных биотопах нами выявлено 23 вида и 3 подвида кровососущих комаров, относящихся к 7 родам (табл. 2). Показано что, развитие преимагинальных и имагинальных фаз кровососущих комаров на территории юго-восточной части Азербайджанской Республики носит экологически разнообразный характер. Выявлено что, Максимальная площадь, где размножаются комары приходится в основном на искусственные водоемы, они составляют около 70%, на естественные — 24% и в дуплах — 6%. Плотность личинок малярийных комаров рода *Anopheles* на данной территории составляет -94, не малярийных комаров рода *Culex* -496, *Aedes* — 273, а *Mn. richiardii* — 39 экземпляров на 1 м². Доказано что, переносчики малярии *An. maculipennis* распространены в предгорной, а *An.sacharovi* и *An.subalpinus* в низменной части указанной территории.

5. Беклемишев В.Н. Учебник медицинской энтомологии. — М., 1949. — С. 65-89.
6. Намазов Н.Д. Медицинская энтомология (на азербайджанском языке). — Баку, 2007. — С. 145-148
7. Намазов Н.Д. Изучение эффективности некоторых экологически безопасных препаратов против массовых видов комаров семейства Culicidae в условиях Азербайджана: Автореф. диссер. канд. биолог. наук. — Баку, 1991.
8. Трофимов Г.К. Видовой состав кровососущих не малярийных комаров Ленкоранского района. — Баку, 1968. — С. 68-74.

© ЧУМАЧЕНКО Т.А. — 2008

КОРЬ: ОЦЕНКА ГРУПП РИСКА

Т.А. Чумаченко

(Харьковский национальный медицинский университет, Украина)

Резюме. В работе представлен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости корью в Харьковской области Украины. В условиях массовой вакцинопрофилактики кори произошли изменения возрастной структуры заболеваемости. Группами риска являются дети до года, лица в возрасте 15 — 29 лет, среди которых чаще болеют студенты. Намечены пути выполнения стратегического плана элиминации кори в Европейском регионе.

Ключевые слова: корь, группы риска, Харьковская область.

MEASLES: ESTIMATION OF HIGH-RISK GROUPS

Т.А. Chumachenko

(Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine)

Summary. Retrospective epidemiological analysis of measles morbidity in Kharkov region of Ukraine is presented. The age structure of morbidity are changed under cohort measles immunization. High-risk groups include the children until 12 months of age, the persons aged 15–29 years, among them students are sick with measles more frequently. The ways of realization of strategic plan for measles elimination in the European Region are designed.

Key words: measles, high-risk groups, Kharkov region.

Харьковская область является крупным промышленным регионом Украины, расположенным на границе с Белгородской областью России, его областной центр Харьков — научный и образовательный центр Украины, где расположено большое количество высших и средних учебных заведений, в которых обучаются студенты и учащиеся из различных регионов Украины, ближнего и

дальнего зарубежья. Поэтому эпидемическая ситуация коревой инфекции в Харьковской области имеет существенное значение для обеспечения эпидемического благополучия регионов Украины, России и других стран и решения задачи элиминации кори в Европейском регионе, которая поставлена Всемирной организацией здравоохранения [1, 2].

Целью работы была оценка групп риска заболеваемости корью в период ее элиминации в Харьковской области.

Материалы и методы

Работа проведена по материалам официальной статистики и данным серологического мониторинга на пражности противокорревого иммунитета у населения Харьковской области.

Результаты и обсуждение

Несмотря на длительно проводимую иммунопрофилактику кори и общую тенденцию к снижению заболеваемости, в Харьковской области, как и в Украине, сохранилась периодичность подъемов и снижений заболеваемости корью с удлинением интервалов между пиками заболеваемости (рис. 1).

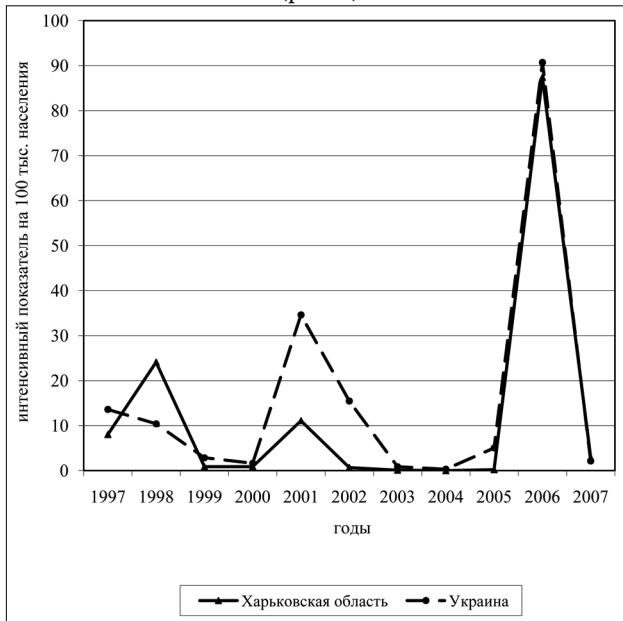


Рис. 1. Динамика заболеваемости корью в Украине и Харьковской области.

В 2004 г. впервые за много лет в области не было зарегистрировано ни одного случая кори. В межэпидемический период заболеваемость корью носила спорадический характер, в годы эпидемического подъема (1998, 2001, 2006 гг.) регистрировалась и спорадическая, и групповая заболеваемость [3].

Анализ возрастной заболеваемости показал, что наиболее поражаемой группой населения были дети, которые не достигли прививочного возраста, интенсивный показатель в этой возрастной группе в 2,5–3 раза превышал общие показатели заболеваемости. Массовая

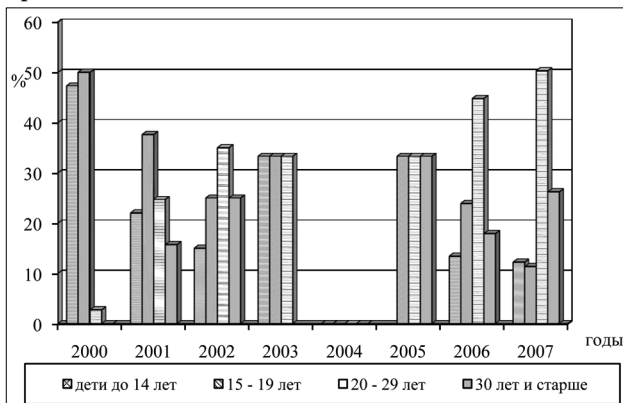


Рис. 2. Возрастная структура заболеваемости корью в Харьковской области за период 2000 — 2007 гг.

вакцинопрофилактика привела к изменению возрастной структуры заболеваемости корью. Если в 2000 г. удельный вес детей до 14 лет равнялся 47,3%, то в 2006 г. доля детей составила только 13,4% (рис. 2).

В предэпидемический период возрастная структура заболеваемости корью характеризовалась преобладанием доли подростков и детей старших возрастных групп. В период эпидемического распространения инфекции в эпидемический процесс вовлекались все возрастные группы при значительном преобладании доли взрослого населения и подростков. В 2006 г. наибольший удельный вес среди заболевших корью составили лица 20–29 лет. Это связано с тем, что возрастные группы старше 40 лет переболели корью в детском возрасте, когда еще не проводилась вакцинация, а корь была широко распространенной инфекцией. В конце прошлого века в Украине изменились социальные условия, которые оказали влияние на качество иммунопрофилактики. В группе лиц, которым сейчас 15–29 лет, вакцинация проводилась в период «веерных» отключений электроэнергии, что ухудшало условия хранения вакцин, особенно в сельской местности. В этот же период времени отмечались нерегулярные поставки вакцин. Учитывая, что в Украине не производятся вакцины против кори, препараты для вакцинации ввозились из-за рубежа, иногда длительное время задерживались на таможне. Все это привело к снижению качества вакцинных препаратов для иммунизации и нарушению индивидуальных календарей прививок детей. Прививки вакцинами с низкой иммуногенностью с нарушением схем их введения не смогли обеспечить формирование длительного и напряженного противокорревого иммунитета, предотвращающего манифестацию инфекции в условиях интенсивной циркуляции высоковирулентных эпидемических штаммов возбудителя.

Изучение динамики заболеваемости корью различных категорий населения Харьковской области показало, что, начиная с 2001 г., наиболее поражаемой группой населения стали студенты, заболеваемость которых превышала заболеваемость всего населения и детей до 14 лет в 2,5–4 раза. В 2001 г. интенсивный показатель заболеваемости корью этого контингента составил 41,1 на 100 тыс. студентов, к 2006 г. увеличился в 8,4 раза, достиг 347,2 на 100 тыс. студентов.

Существенным социальным фактором, влияющим на эпидемический процесс, является то, что областной центр г. Харьков является крупным мегаполисом с высокой плотностью населения, усиленными внутренними и внешними миграционными процессами, значительной долей студенческой молодежи в демографической структуре города. Учитывая высокий риск заноса вируса кори при формировании новых студенческих коллективов и распространения возбудителя при наличии значительной доли восприимчивых к кори лиц, в г. Харькове с 1998 г. проводилось серологическое изучение образцов сывороток крови студентов первых курсов вузов для оценки напряженности противокорревого иммунитета. По результатам исследования проводилась селективная иммунизация серонегативных к кори лиц. За период наблюдения число восприимчивых к кори студентов-первокурсников колебалось от 19,0% в 1998 г. (самый высокий показатель) до 7,7% в 2004 г. (самый низкий показатель), в среднем составляя 11,3%. По результатам серологических исследований за период 1998–2006 гг. было привито против кори 23365 человек. На протяжении длительного времени удавалось контролировать ситуацию и поддерживать эпидемическое благополучие. Однако интенсификация эпидемического процесса кори в Украине в 2006 г. привели к тому, что студенческая молодежь г. Харькова была вовлечена в эпидемический процесс.

Необходимо подчеркнуть, что современный эпидемический процесс кори характеризуется заболеваемостью привитых (рис. 3). В разные годы удельный вес привитых среди заболевших колебался от 46,0% в 2006 г. до 100% в 2003 г.

Анализ заболеваемости студентов показал, что последний (2006 г.) эпидемический подъем кори также сопровождался заболеваемостью ранее привитых лиц. Среди заболевших в 2006 г. студентов 27% лиц ранее были привиты однократно, 52% заболевших прививались двукратно. Следует отметить, что 26 человек из заболевших были привиты на основании отрицательных результатов лабораторных исследований напряженности противокорревого иммунитета. У 277 заболевших студентов ранее, при серологическом изучении напряженности противокорревого иммунитета, выявлялись защитные уровни антител против вируса кори. Полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о снижении напряженности противокорревого иммунитета у студентов при отсутствии бустер-эффекта, а с другой, — о высокой вирулентности циркулирующего вируса кори в период эпидемического подъема заболеваемости.

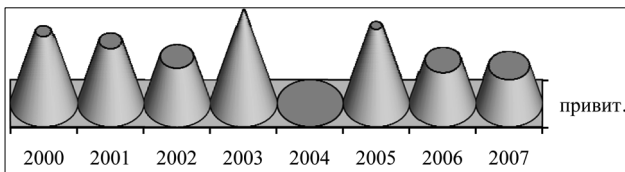


Рис. 3. Удельный вес (%) привитых среди заболевших корью в Харьковской области за период 2000–2007 гг.

Проведенные мероприятия среди студенческой молодежи позволили снизить в 2007 г. долю студентов среди заболевших корью, однако удельный вес служащих и неработающих молодых людей остался высоким.

Анализ иммунопрофилактики кори в Харьковской области показал, что охват противокорревыми прививками возрос с 94,5% в 2000 г. до 100 — 99,9% в 2001–2005 гг. Самый низкий охват ревакцинацией против кори отмечался в 2005 г. и составил 97%.

Оценка реактогенности коревых вакцин выявила безопасность используемых в Харьковской области иммунобиологических препаратов. За период наблюдения не зарегистрировано случаев прививочных осложнений и тяжелых реакций на вакцинацию против кори. Выявлено 0,04–0,1% местных прививочных реакций и 0,001–0,01% общих реакций на иммунизацию комбинированными вакцинами против кори, паротита и краснухи. Введение коревой моновакцины не сопровождалось прививочными реакциями и осложнениями.

Учитывая неоднозначность понятий «привитой» и «иммунный», для оценки иммунности населения в области проводился серологический мониторинг напряженности противокорревого иммунитета. Данные представлены на рис.4. Во все годы наблюдения не удалось достичь рекомендуемого ВОЗ уровня иммунной прослойки населения [4]. Удельный вес серонегативных к кори лиц среди городских и сельских жителей в 2005–2006 гг. достоверно не различался, в 2007 г. доля серонегативных среди сельских жителей преобладала

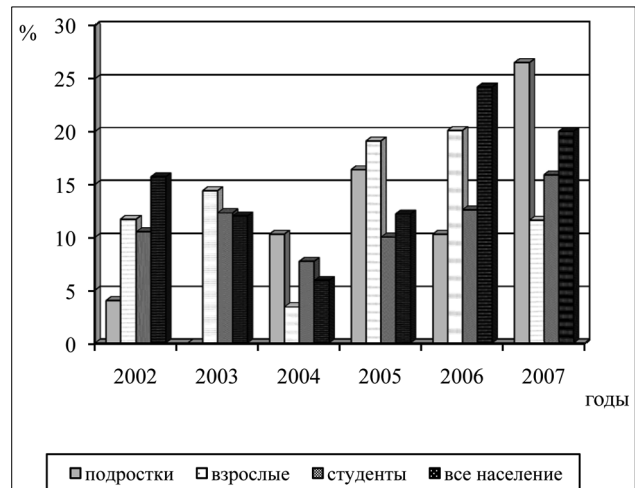


Рис. 4. Удельный вес серонегативных к кори лиц в Харьковской области.

и составила 19,3% против 15,9% серонегативных среди горожан.

Наименьший удельный вес восприимчивых выявлен в 2004 г., когда заболеваемость корью в Харьковской области не регистрировалась. В последующие два года доля восприимчивых увеличилась во всех категориях населения, что свидетельствует о возможности развития эпидемического процесса, что и произошло в 2005 г. при заносе вируса кори в Харьковскую область.

Таким образом, специфическая вакцинопрофилактика кори оказала положительное влияние на эпидемический процесс этой инфекции в Харьковской области. Детское население перестало играть ведущую роль в распространении инфекции. Наиболее поражаемыми группами населения являются дети до года и лица в возрасте 15–29 лет, среди последних чаще болеют студенты, что диктует необходимость проведения дополнительных профилактических мероприятий среди этих контингентов, а также среди женщин детородного возраста. Применяемые в Харьковской области для иммунизации против кори вакцинные препараты показали свою безопасность и иммуногенность. Существующие серологические методы изучения противокорревого иммунитета не позволяют достоверно оценить индивидуальную защищенность организма, однако при исследовании популяционного иммунитета дают возможность оценивать иммунность населения и выявлять группы риска. Необходим поиск новых доступных методов оценки защищенности организма от кори. Тщательное соблюдение календаря профилактических прививок, правил транспортировки и хранения противокорревых вакцин, поддержание достаточной иммунной прослойки населения создаст реальные условия для реализации программы элиминации кори и позволит добиться эпидемиологического благополучия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чумаченко Т.А., Тонкошкур Т.И., Карлова Т.А. и др. Эпидемиологическая характеристика кори в период интенсификации эпидемического процесса // Эпидемиология, экология и гигиена: Сб. мат. 9-ой итоговой регион. научно-практ. конф. — Харьков, 2006. — Ч.2. — С. 11–17.
2. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO — WHO, 2003. — 43 p.

3. Technical review on monitoring and evaluation protocol for communicable disease surveillance and response systems. Report of a WHO meeting — Geneva, Switzerland, 2004. — 13 p.

4. WHO-UNICEF Joint Statement on Strategies to reduce measles mortality worldwide — WHO/UNICEF, 2001. — 8 p.

Адрес для переписки: 61023, Украина, г. Харьков, ул. Сумская, 124, кв.108, Чумаченко Татьяна Александровна — доцент кафедры эпидемиологии Харьковского национального медицинского университета, к.м.н.
Тел. сл. (38057) 702-11-73 E-mail: tachum@mail.ru; ivchum@mail.ru

КРЫМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА И ЛИХОРАДКА КУ В САЛЬСКОМ РАЙОНЕ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

М.А. Бабин, И.В. Кормиленко, Т.М. Нелюбова

(Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, г. Ростов-на-Дону)

Резюме. Представлены результаты проведенного эколого-эпидемиологического изучения Крымской геморрагической лихорадки и лихорадки Ку в Сальском районе Ростовской области за период 1998 — 2007 гг. По числу заболевших Крымская геморрагическая лихорадка занимает первое место среди природно-очаговых заболеваний, регистрируемых на территории области. Основными переносчиками природно-очаговых инфекций циркулирующих в Сальском районе, в том числе и КГЛ, лихорадки Ку являются иксодовые клещи *H. m. marginatum*, *D. marginatus*, *R. rossicus*. Потенциальная активность природных очагов этих инфекций обусловлена наличием условий для сохранения их в популяции иксодовых клещей.

Ключевые слова: Крымская геморрагическая лихорадка, лихорадка Ку, Ростовская область.

CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER AND Q FEVER IN THE SALSCK DISTRICT OF THE ROSTOV REGION

М.А. Babin, I.V. Kormilenko, T.M. Nelyubova

(Hygiene and Epidemiology Center in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia)

Summary. The results of ecological and epidemiological study of Crimean-Congo hemorrhagic fever and Q fever in the Salsk district of the Rostov Region for the period of 1998-2007 are presented. By the number of cases the Crimean-Congo hemorrhagic fever heads the list of natural focal infections registered on the territory of the region. Ticks belonging to Ixodes family, namely *H. m. marginatum*, *D. marginatus*, *R. rossicus*, are the main vectors of natural foci infections circulating in the Salsk district, including Crimean-Congo hemorrhagic fever and Q fever. The potential activity of the natural foci of these infections is determined by existence of conditions providing their persistence in the population of Ixodes ticks.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, Q fever, Rostov region.

Проблема заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ) и лихорадкой Ку (ЛКу) населения Сальского района Ростовской области в последние семь лет остается актуальной. По числу заболевших КГЛ занимает первое среди природно-очаговых заболеваний, регистрируемых на территории района. Изучение многолетней динамики заболеваемости и распространенности заражений КГЛ и ЛКу на территории Ростовской области выявило высокий уровень заболеваемости КГЛ населения в Сальском районе. Вместе с тем, потенциальная активность природных очагов этих инфекций обусловлена наличием условий для сохранения их в популяции иксодовых клещей.

В современных условиях система эпидемиологического надзора за КГЛ и ЛКу в Ростовской области предусматривает комплексный подход, включающий сбор и анализ эколого-эпидемиологических данных по этим трансмиссивным природно-очаговым инфекциям.

Цель — анализ заболеваемости, данных лабораторных исследований, фауны иксодовых клещей — переносчиков КГЛ и ЛКу для определения потенциальной опасности очагов Сальского района Ростовской области.

Материалы и методы

Изучение видового состава иксодовых клещей проведено на основании анализа результатов акарологических сборов (1998-2007 гг.) в Сальском районе Ростовской области. Учитывали распространение клещей, снятых с КРС и собранных в открытых станциях. Сбор и учет полевого материала проводился в соответствии с методическими указаниями 3.1.1027-01 «Сбор, учет и подготовка к лабораторному исследованию кровососущих членистоногих — переносчиков возбудителей природно-очаговых инфекций», методическими рекомендациями «Организация и проведение мероприятий против Крымской геморрагической лихорадки на территории природных очагов России», 2001г. Определение видового состава иксодовых клещей — с учетом определителя Н.А. Филипповой. За указанный период собрано 9256 экз. клещей, в том числе *H. m. marginatum* — 6802, *D. marginatus* — 924, *R. rossicus* — 1046, *H. scupense* — 484 при обследовании 26313 голов КРС, а также 806 экз. в

открытых станциях (пройдено 2465,7 фл-км), из них *H. m. marginatum* — 293, *D. marginatus* — 300, *R. rossicus* — 213. Определены индексы доминирования (ИД) клещей, снятых с КРС и собранных в открытых станциях, а также — среднелетние показатели их численности.

Результаты и обсуждение

Сальский район расположен на юге Ростовской области на территории площадью 354,240 га. Район расположен в степной зоне с резко континентальным климатом. Зимой температура опускается до — 30°C и даже ниже; летом достигает максимальных значений за 40°C (в конце июля и первой декаде августа). Естественные запасы влаги недостаточны и составляют 450 мм осадков в год. Река Маныч — естественная граница района. По территории Сальского района протекают степные реки — Егорлык, Сандагёнок, Башангёнок, Юла являющиеся манычскими подпитками. Есть также Сальское водохранилище и многочисленные пруды хозяйственного назначения.

При изучении фауны иксодовых клещей на территории Сальского района Ростовской области выявлено четыре вида трех родов иксодид — *Hyalomma*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*: *H. m. marginatum*, *H. scupense*, *D. marginatus*, *R. rossicus*.

H. m. marginatum основной переносчик КГЛ преобладает над другими видами и составляет основной фон фауны иксодовых клещей района. Распространен повсеместно с высоким индексом доминирования как на КРС (от 73,1% до 93,7%), так и в природе (3,9% — 84,1%). *D. marginatus* распространен повсеместно на территории района, но с низким ИД на КРС от 0,3% до 11,1%, но с доминирующей ролью в природе — от 15,2% до 87,9%. *R. rossicus* является третьим по значимости переносчиком вируса КГЛ в Ростовской области. Но на территории Сальского района он устойчивый содоминант основного переносчика КГЛ, с ИД на КРС от 5,7% до 21%. В природе ИД *R. rossicus* составил 0,7-76,5%. *H. scupense* — базовый клещ с высоким индексом доминирования, в зимний и ранне-весенний период.

На территории района высокая численность трех основных переносчиков КГЛ в Ростовской области — *H. m. marginatum*, *D. marginatus*, *R. rossicus*, что способ-

ствует поддержанию активности природного очага в районе.

Эндемичным по КГЛ Сальский район является с 1969 г., когда впервые на территории района был зарегистрирован один случай заболевания КГЛ. В 2001 году заболеваемость КГЛ возобновилась и регистрируется ежегодно: 2001 г. — 3, 2002 г. — 4, 2003 г. — 2, 2004 г. — 4, 2005 г. — 6, 2006 г. — 7, 2007 г. — 9 случаев.

Положительные результаты лабораторных исследований клещей на наличие вируса Крымской — Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) имеют место при исследовании *H. m. marginatum* (2001-2005, 2007) и подтверждают валентное состояние природного очага КГЛ. Вирусофорность клещей *H. m. marginatum* варьировала от 0,3 до 1,5.

В 2003 г. антитела к вирусу ККГЛ обнаружены у коров из хозяйств (30%), где в этот же сезон были зарегистрированы заболевания КГЛ и выявлен антиген вируса ККГЛ в клещах *H. m. marginatum*, собранных с КРС. При исследовании сывороток крови в 2004 г. обнаружены антитела у коров ($5,4\% \pm 2,14$) повторно и МРС ($12,85 \pm 3,99$). Наличие иммунной прослойки животных имеет прогностическое значение в плане наличия на обследуемой территории зараженных вирусом клещей [1,2].

В 2005 г. в одной пробе из шести экземпляров домашних мышей обнаружен антиген вируса ККГЛ, что свидетельствует о циркуляции вируса среди мелких грызунов [3].

ЛКу типичное природно-очаговое заболевание с широким зооаралом. Впервые в области заболеваемость ЛКу была зарегистрирована в Сальском районе среди работников животноводческих ферм в 1994 г. Тогда же был выделен возбудитель заболевания от крыс (*Rattus*), обитавших на этих фермах. Всего зарегистрировано пять случаев заболевания ЛКу. В последующие годы в районе был проведен достаточный объем лабораторных исследований сывороток крови доноров, работников животноводческих ферм, крупного (КРС) и мелкого (МРС) рогатого скота, а также биоматериала (грызуны, иксодовые клещи).

При обследовании доноров Сальского района, не связанных с животноводством, число положительных находок составило 3,4%, титр антител был невысоким и составил в среднем $3,8(\log_2)$. Для контроля была обследована группа доноров в соседнем, Целинском районе, географически и производственно тесно связанном с Сальском. В результате исследований не было обнаружено ни одного донора, имеющего антитела к *Coxiella burnetii*.

С целью поиска источника инфекции в Сальском районе Ростовской области были исследованы образцы крови от крупного рогатого скота и овец в 7 хозяйствах. Средний по району показатель инфицированности животных был невысоким. Антитела к *Coxiella burnetii* у крупного рогатого скота обнаружены в 3,2% образцов, у овец — в 4,2%.

Нельзя не учитывать также тот факт, что сельскохозяйственные животные при ЛКу являются не только самостоятельными источниками инфекции, но и основными прокормителями клещей, для которых служит и донорами и реципиентами возбудителя.

В поддержании природных очагов Ку-рикетсиоза ведущая роль принадлежит клещам не только как переносчикам, но и как резервуарам инфекции. Поэтому были проведены исследования иксодовых клещей на наличие антигена к *Coxiella burnetii*. В Сальском районе положительные находки антигена *Coxiella burnetii* в клещах составили — 11,5% [1,2].

Проведенные в 2007 г. исследования иксодовых клещей на ЛКу дали положительные результаты в п. Логвиновский и п. Хлебный в двух пробах клещей *Hyalomma marginatum marginatum*.

Все это свидетельствует о том, что в Сальском районе сформировался эндемичный очаг ЛКу, но, тем не менее, хозяйственные очаги ЛКу могут существовать без непосредственной связи с природными очагами в результате завоза инфицированных сельскохозяйственных животных.

Таким образом, лабораторные данные свидетельствуют о том, что в Сальском районе сформировались эндемичные очаги КГЛ и ЛКу. На территории Сальского района высокая численность трех основных переносчиков КГЛ в Ростовской области — *H. m. marginatum*, *D. marginatus*, *R. rossicus*, что способствует поддержанию активности природного очага в районе. Активность природных очагов клещевых инфекций указывают на возможность дальнейших спорадических случаев заболевания КГЛ и ЛКу в Сальском районе Ростовской области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айдинов Г.Т., Зыкова Т.А., Говорухина М.В. и др. Клещевые инфекции Ростовской области // Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Арбовирусы» и научно-практической конференции «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». — Астрахань, 2007 — С. 144-147.

2. Айдинов Г.Т., Швагер М.М., Говорухина М.В. и др. Лабораторная диагностика природно-очаговых вирусных инфекций в Ростовской области // Материалы расширенного пленума проблемной комиссии

«Арбовирусы» и научно-практической конференции «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». — Астрахань, 2007. — С. 122-124.

3. Москвитина Э.А., Водяницкая С.Ю., Ломов Ю.М. и др. Современное состояние природного очага Крымской геморрагической лихорадки в Ростовской области // Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Арбовирусы» и научно-практической конференции «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». — Астрахань, 2007. — С. 128-132

Адрес для переписки: Бабин Максим Алексеевич — главный врач филиала ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» в г. Сальске.

Контактный телефон — 8 (86372) 5-61-67 (рабочий)

e-mail: cgsen@salsk.donpac.ru

адрес: 347630, Ростовская область, г. Сальск, ул. Островского, 3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗООНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА В ЮЖНОМ КАЗАХСТАНЕ

Г.А. Утепбергенова, Ж.Б. Медетов, Х.У. Мамыкова, Г.С. Аяпбергенова

(Южно-Казахстанская Государственная медицинская академия; Управление госэпиднадзора ЮКО, г. Шымкент)

Резюме. В настоящей статье проведен анализ распространенности зоонозного кожного лейшманиоза в Южно-Казахстанской области за период 1996-2006 гг., видового состава москитов, распределения больных по полу, возрасту, профессии, по количеству и локализации кожных язв, а также путях профилактики заболевания.

Ключевые слова: зоонозный кожный лейшманиоз, Южный Казахстан.

THE SPREADING OF ZOOTIC CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN SOUTH KAZAKHSTAN

G.A. Utepbergenova, Z.B. Medetov, Kh.U. Mamikova, G.S. Ajapbergenova

(South Kazakhstan State Medical Academy; Department of State Epidemiological Supervision SKR, Shymkent, Kazakhstan)

Summary. In this article, the analysis of spread of cutaneous leishmaniasis in South Kazakhstan Region is explored. It covers the period from 1996 to 2006. The analysis also covers the structure of mosquitos, the difference in spread according to gender, of patients age, profession, the number and localization of cutaneus ulcer, and ways of preventive measures of the disease.

Key words: zoonotic cutaneous leishmaniasis, South Kazakhstan.

Кожный лейшманиоз относится к природно-очаговым, трансмиссивным заболеваниям и встречается в Республике Казахстан (РК) в основном в Кызыл-Ординской и Южно-Казахстанской областях. В южных регионах РК заболевание встречается в форме зоонозного кожного лейшманиоза второго, сельского типа [1]. Переносчиками болезни являются москиты *Ph. papatasi* и *Ph. longiductus*. Резервуаром возбудителя — большая песчанка [2-5].

Цель исследования: провести анализ распространенности заболевания зоонозно — кожным лейшманиозом на территории Южно-Казахстанской области (ЮКО) за период 1996-2006 гг. и проведение профилактических мероприятий.

Материалы и методы

Проведен анализ заболеваемости зоонозно-кожным лейшманиозом по данным Южно-Казахстанской области за 1996-2006 гг. Диагноз зоонозно-кожного лейшманиоза выставлен на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Микроскопическим методом обнаружения лейшманий из соскоба первичного кожного аффекта, окрашенного по Романовскому.

Результаты и обсуждение

Число больных лейшманиозом регистрируется с 1996 г. ежегодно. Всего за период 1996 по 2006 гг. зарегистрировано 333 больных лейшманиозом, из них с зоонозным кожным лейшманиозом — 332 (99,7%) и с висцеральной формой лейшманиоза — 1 (0,3%) больной.

Рост числа больных лейшманиозом в ЮКО отмечался в 1998 году (0,97) — 116 больных, из которых 115 больных были с зоонозным кожным лейшманиозом и 1 больной с висцеральным лейшманиозом. Число больных по сравнению с 1998 г. снизилось на следующий 1999 год в 11,6 раза. По сравнению с 1999 г. число заболевших по ЮКО зоонозно-кожным лейшманиозом снизилось в 11,6 раза. В 2001 г. число больных возросло в 3,3 раза. В 2002 г. количество больных по сравнению с предыдущим 2001 г. увеличилось на 20%. В 2003 г. общее количество больных зоонозно-кожным лейшманиозом возросло в 4,2 раза. В 2004 г. по сравнению с 2003 г. число заболевших возросло на 21,5%. В 2005 г. количество зарегистрированных больных возросло в 9,3 раза. В 2006 г. количество больных снизилось на 6 случаев. В 2007 г. заболевание по ЮКО зоонозно-кожным лейшманиозом не регистрировалось.

Вг. Туркестан, г. Кентау, Сайрамском, Ордабасинском, Тoleбийском районах регистрируются москиты

Ph. longiductus. В Шардаринском, Махтааральском, Отырарском и Арыском районах регистрируются москиты *Ph. papatasi*.

Наибольшее количество больных с зоонозным кожным лейшманиозом (ЗКЛ) за период 1996-2006 гг. регистрировалось в Отрарском районе — 2002 (60,8%) больных, затем в Шардаринском районе — 47 (14,2%) и Арыском районе — 41 (12,4%).

Регистрация единичных случаев больных с зоонозно-кожным лейшманиозом в Тюлькубасском районе в 1998 г., Махтааральском в 1999 г., Ордабасинском в 2005 г. была за счет завозных случаев из Отрарского района. Регистрация 2 больных с зоонозно-кожным лейшманиозом в 2004 г. была за счет приезжих из Кызыл-Ординской области, которые приехали в гости в Тoleбийский район. Все регистрируемые случаи в г. Шымкенте были в 1996, 1999, 1998, 1999, 2003, 2005 гг. — из Отрарского района; в 2002 г. из Арыского; в 2003, 2004 гг. — из Арыского и Шардаринского районов.

Заболеваемость зоонозно-кожным лейшманиозом регистрировалась в осенне-зимний период — 320 (96,4%) больных: осенью — 193 (58,1%) и зимой — 127 (38,2%): в ноябре — 110 (33,2%), декабре — 87 (26,2%), октябре — 73 (22%), январе — 40 (12%).

Массовый отлов москитов проводится в июле-августе. Численность москитов колеблется от 0,74 экз./л.л. до 1,05 экз./л.л. Вылет первой генерации москитов отмечается в апреле-мае; начало массового кровососания — в мае-июле; пик численности имаго приходится на июль — август; конец массовых кровососаний москитов и сроки последней регистрации приходится на октябрь.

За период 1996-2006 гг. по ЮКО зарегистрировано 333 больных с лейшманиозом, из них с зоонозно-кожным лейшманиозом — 332 больных: 170 (51%) мужчин и 163 (49%) женщин. Дети до 14 лет составили 134 (40%) человек, взрослые — 198 (60%).

Самое большое количество больных зоонозно-кожным лейшманиозом встречалось среди детей от 10 до 14 лет, что составило 85 (25,6%) детей, заболевание регистрировалось чаще в возрасте 20-29 лет — 41 (12,4%) больных; затем у больных в возрасте 30-39 лет — 37 (11,2%). Наибольшее количество детей до 14 лет регистрировалось в 1998 г. — 45, затем в 2004 г. — 29 и 2003 г. — 19 детей.

По профессиональному составу среди больных зоонозно-кожным лейшманиозом преобладали школьники — 117 (35,3%) чел.; затем по частоте заболевших регистрировались среди неработающих — 76 (22,9%); затем — пенсионеры и домохозяйки — 66 (19,8%). Все заболевшие связывали причину заболевания с работой в поле, нападением москитов.

Кожные язвы чаще располагались на руках — у 98 (29,8%), затем на нижних конечностях — у 72 (21,6%), и на лице — у 59 (17,7%), на спине — у 40 (12,0%), на шее — у 15 (4,5%), на животе — у 2 (0,6%), на груди — у 10 (3,0%) больных. Локализация кожных язв носила смешанный характер одновременно на верхних и нижних конечностях у 36 (10,8%) больных. Одиночные кожные язвы у больных с ЗКЛ встречались чаще — у 173 (52%) больных, по 2 язвы наблюдались у 79 (23,8%); 3-4 язвы встречались у 47 (14,2%) и множественные язвы (от 6 до 10 язв) наблюдались у 33 (10,0%). Процесс заживления заканчивался рубцеванием язв.

Из 332 больных зоонозно-кожным лейшманиозом в стационаре пролечено 303 (91,3%), в амбулаторных условиях в 1996 г. лишь 29 (8,7%) больных. У всех них диагноз подтвержден микроскопическим методом обнаружения лейшманий из соскоба первичных кожных аффектов.

Таким образом, заболеваемость зоонозным кожным лейшманиозом в Южном Казахстане регистрируется ежегодно, что связано с наличием природных очагов обитания большой песчанки и москитов *Ph. Papatasi*, *Ph. longiductus* вдоль реки Сыр-Дарьи; чаще встречается в Отрарском районе — 2002 (60,8%) больных, количества заболевших колеблется в зависимости от обилия численности москитов; заболевание регистрируется в осенне-зимний период — 96,4%; среди заболевших ЗКЛ преобладали дети в возрасте 10-14 лет — 25,6%; школьники — 117 (35,3%) чел., которые помогали родителям в

полевых работах, выращиванию и сбору сельскохозяйственной продукции. Кожные язвы чаще располагались на руках — у 98 (29,8%) больных в виде одиночных элементов у 173 (52%). Диагноз у всех больных подтвержден лабораторным методом, 91,3% больных получали стационарное лечение в дерматологическом диспансере и один больной с висцеральным лейшманиозом — в инфекционном стационаре.

Санитарно-противоэпидемические мероприятия по борьбе и профилактике лейшманиозов проводятся согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам и нормам Минздрава РК №671 от 16.11.2007 г. «Организация и проведение санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению лейшманиозов». Мероприятия включают своевременное выявление больных лейшманиозом на эндемичных территориях путем подворных обходов, полевых станций два раза в неделю с июля по октябрь и ежемесячно в ноябре, декабре; изучение видового состава москитов, наблюдение за сезонным ходом их численности в природе и населенных пунктах; проведение противомоскитных обработок в местах их выплода и в животноводческих помещениях, дератизация земельных площадей; санитарная очистка и благоустройство территорий; проведение контроля за работой коммунальных и ирригационных систем; санитарно-просветительная работа среди населения и групп риска, проживающего и прибывающего в эндемичную по лейшманиозу территорию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дарченкова Н.Н., Дергачева Т.И., Жерихина И.И. Распространение *Phlebotomus papatasi* scorp., 1786 по территории Средней Азии и Южного Казахстана. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 1992. — №4 — С. 30-33.
2. Толоконская Н.П., Чабанов Д.А., Лапицкая Н.М., Литвинова М.А. Случай излечения кожного лейшманиоза. // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005. — №4. — С. 47-48.
3. Финогеева Ю.П., Лобзин Ю.В., Волжанин В.М. и др.

Лейшманиозы. // Инфекционные болезни с поражением кожи. — СПб., 2003. — С. 172-173.

4. Хайруллин Ф.Я., Спивак В.П., Журавлев В.Г. Ошибки в диагностике и лечении кожного лейшманиоза. // Вестник дерматологии и венерологии. — 2002. — №6. — С. 29-30.

5. Санитарно-эпидемиологические правила и нормы Минздрава РК №671 от 16.11.2007 г. «Организация и проведение санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по предупреждению лейшманиозов».

Адрес для переписки:

© ГОРБУНОВА М.Г., ЖИРАКОВСКАЯ Е.В., ТИКУНОВА Н.В., СТАСЕНКО В.Л., ВАЙТОВИЧ М.А., ТИКУНОВ А.Ю., МИЛЕНИНА В.М., ЛОГИНОВСКИХ Н.В. — 2008

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ В 1993 — 2007 ГОДАХ

М.Г. Горбунова, Е.В. Жираковская, Н.В. Тикунова, В.Л. Стасенко, М.А. Вайтович, А.Ю. Тикун, В.М. Миленина, Н.В. Логиновских

(Управление Роспотребнадзора по Омской области, г. Омск; ФГУН ГНЦ Вирусологии и Биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора Новосибирской области, г. Новосибирск; Омская государственная медицинская академия; Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области, г. Омск)

Резюме. В статье представлены данные ретроспективного анализа заболеваемости острыми кишечными инфекциями, подтверждающие значимость ротавирусной инфекции в общей структуре острых кишечных инфекций, и результаты исследования молекулярно-генетического разнообразия изолятов ротавируса, циркулировавших на территории Омской области с января 2007 г. по февраль 2008 г.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, эпидемиология, ротавирусная инфекция, генотипирование.

THE CHARACTERISTIC OF EPIDEMIOLOGIC PROCESS OF ROTAVIRUS INFECTION IN OMSK REGION IN 1993-2007 YEARS

M.G. Gorbunova, E.V. Zhirakovskaya, N.V. Tikunova, V.L. Stasenko, M.A. Vaytovich, A.Y. Tikunov, V.M. Milenina, N.V. Loginovskikh

(Rospotrebnadzor on Omsk Region, Omsk; Vector, Novosibirsk; Omsk State Medical Academy, The Centre of Hygiene and Epidemiology, Omsk, Russia)

Summary. The results of the epidemiological analysis of acute infectious intestinal disorders together with data on rotavirus genotypes circulation are presented in the article to evaluate an importance of rotavirus infection in the whole structure of infectious intestinal disorders in Omsk region from January 2007 through February 2008.

Key words: infectious intestinal disorders, epidemiology, rotavirus infection, genotyping.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) представляют одну из серьезных проблем здравоохранения. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется около миллиарда диарейных заболеваний, умирает до 4 млн. чел., причем 60–70% заболевших составляют дети до 14 лет [9]. В России общая заболеваемость ОКИ традиционно остается на высоком уровне и кишечные инфекции устойчиво занимают 3–4 место среди всех инфекционных заболеваний детей [4].

При лабораторной расшифровке ОКИ выявляется их полиэтиологичность, заболевание могут вызывать бактерии, вирусы или простейшие. В экономически развитых странах среди возбудителей вирусных гастроэнтеритов наиболее значимы ротавирусы: по данным различных авторов они вызывают от 25 до 60% всех случаев ОКИ. Ежегодно от ротавирусной инфекции умирает в мире от 1 до 2 млн. больных всех возрастных групп [9, 14]. Особенно высоки показатели смертности в развивающихся странах. Ротавирусная инфекция наносит не только существенный вред здоровью населения всех стран, но и влечет за собой прямые и косвенные экономические затраты, оценивающиеся сотнями миллиардов долларов в год [13].

В РФ за последние пятнадцать лет этиологическая расшифровка вирусных кишечных инфекций значительно улучшилась, о чем свидетельствует рост показателей заболеваемости населения ротавирусной инфекцией более чем в 11 раз (с 3,2 на 100 тыс. населения в 1993 г. до 36,6 в 2007 г.). Однако официальные данные до сих пор не отражают истинного уровня заболеваемости ротавирусными гастроэнтеритами из-за недостаточного обследования больных ОКИ на ротавирусы, особенно взрослых [2].

Улучшение лабораторной диагностики ротавирусной инфекции позволяет выявить повсеместное ее распространение и дает возможность изучения клинических и эпидемиологических особенностей данной инфекции в различных регионах РФ [3, 5, 6, 7].

Результаты крупных зарубежных обсервационных исследований и данные системных обзоров свидетельствуют о существовании значительных географических различий в распространенности серотипов и генотипов ротавирусов, фактах их временного перераспределения, выявлении определенного количества нетипируемых штаммов. Сообщается о находках новых, эпидемиологически значимых вариантов ротавируса [11]. Проведение мониторинга за циркуляцией ротавирусов разных [P] G-генотипов и знание антигенного спектра ротавирусов, распространенных на той или иной территории, необходимо для создания поливалентной вакцины и оценки уже разработанных вакцин. Такие исследования в мире носят широкомасштабный характер [15].

В Омской области по данным государственной статистической отчетности (форма №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») за последние 5 лет ежегодно регистрируется от 8 до 10 тысяч случаев ОКИ, пятая часть из которых — ротавирусной этиологии. Однако особенности проявлений эпидемического процесса ротавирусной инфекции в регионе изучены недостаточно, тогда как ее значимость велика ввиду широкого распространения и возникновения вспышечной заболеваемости. В связи с этим, целью нашей работы являлась оценка эпидемиологической значимости ротавирусной инфекции и исследование молекулярно-генетического разнообразия ротавирусов, циркулировавших на территории Омской области.

Материалы и методы

Для изучения проявлений эпидемического процесса ОКИ на территории Омской области были использованы данные официальной учетной и отчетной документации Управления Роспотребнадзора по Омской области за 1993 — 2007 гг. (статистические отчетные формы №№2, 6-05, 23), данные Территориального органа Федеральной службы государственной статистики

о численности различных возрастных групп населения области за указанный период.

Изучение проявлений эпидемического процесса ротавирусной инфекции на территории Омской области проводилось на основе ретроспективного анализа заболеваемости населения области за 15-летний период (1993 — 2007 гг.) по следующим основным параметрам: удельный вес в структуре заболеваемости, уровень, многолетняя и внутригодичная динамика заболеваемости, интенсивность эпидемического процесса в различных территориях и социально-возрастных группах населения.

Представление цифровых данных проводилось с использованием дескриптивной статистики в виде степенных средних ($M \pm m$). Для проверки статистических гипотез использовались параметрические (t-критерия Стьюдента) и непараметрические критерии (χ^2 , ϕ Фишера) при критическом уровне значимости нулевой гипотезы равном 5%. Обработка данных проводилась с использованием электронных таблиц Microsoft Word 2000, Excel и программы Statistica 6.0 для персональных компьютеров.

Для выявления распространенности ротавирусов среди населения Омской области обследовались больные ОКИ, находившиеся на амбулаторном или стационарном лечении в лечебно-профилактических учреждениях г. Омска и сельских районов Омской области, контактные из очагов ротавирусной инфекции, а также лица, обследованные с профилактической целью. Образцы фекалий собирали в одноразовые стерильные пластиковые контейнеры в объеме 2–3 мл при поступлении пациентов в отделения стационаров или при обращении за медицинской помощью в поликлинические учреждения. Хранение и доставка материала в вирусологическую лабораторию осуществлялись с соблюдением правил «холодовой цепи».

Обнаружение антигенов ротавирусов в фекалиях больных проводилось в вирусологической лаборатории ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Омской области» методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем для выявления антигена ротавируса группы А «Рота — Антиген» (НПО «Аквапаст», г. Санкт — Петербург) и «Ротавирус-антиген-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

Для изучения генетического разнообразия ротавирусов (P- и G-генотипы), циркулирующих на территории Омской области в 2007–2008 гг., пробы фекалий от 156 больных ОКИ, в которых методом ИФА был обнаружен антиген ротавируса группы А, были исследованы во ФГУН ГНЦ Вирусологии и Биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора Новосибирской области. Генетическая идентификация штаммов ротавирусов осуществлялась с использованием метода обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) [10, 12].

Результаты и обсуждение

В Омской области за период с 1993 по 2007 гг. в среднем регистрировалось около 10 тысяч случаев ОКИ в год (минимальное число случаев в 2002 г. — 7334, и максимальное в 1998 г. — 16408). В структуре заболеваемости острыми кишечными инфекциями за анализируемый период удельный вес всех ОКИ установленной этиологии составил 50,6%, в том числе дизентерии — 17,6%, сальмонеллез — 8,9%.

При анализе многолетней динамики заболеваемости населения Омской области ОКИ (с 1993 по 2007 гг.) установлено, что в целом заболеваемость ОКИ имела умеренно выраженную тенденцию к снижению ($T_{сн.} = -2,35\%$; $p < 0,05$). Тенденция к снижению была отмечена в динамике заболеваемости населения дизентерией ($T_{сн.} = -11,31\%$; $p < 0,05$) и ОКИ неустановленной этиологии ($T_{сн.} = -2,26\%$; $p < 0,05$). В то же время заболеваемость ОКИ установленной этиологии увеличилась ($T_{пр.} = +6,87\%$; $p < 0,05$).

Официальная регистрация ротавирусной инфекции была введена на территории Омской области в 1991 году. В 1991 — 1993 гг., когда в вирусологической лаборатории Центра госсанэпиднадзора в Омской области проводилось всего от 200 до 300 исследований, заболеваемость ротавирусной инфекцией была минимальной и поиск инфекции не носил целенаправленного характера. С 1993 по 1998 г. объем лабораторных исследований на ротавирусы увеличился до тысячи и более анализов, что во многом обусловило и хорошую выявляемость (в эти годы удельный вес ротавирусной инфекции в сумме острых кишечных инфекций возрос до 5%, а показатель заболеваемости достиг в 1996 г. максимального для того периода уровня — 19,4 на 100 тысяч населения). В 1999–2000 гг. в связи с переходом на проведение платных диагностических исследований лабораториями Центров госсанэпиднадзора для лечебно-диагностических учреждений, было отмечено резкое уменьшение количества диагностических лабораторных исследований на ротавирусный антиген, и, как следствие — снижение показателей заболеваемости ротавирусными гастроэнтеритами.

С 2001 г. в Омской области был введен мониторинг за циркуляцией ротавирусов среди населения и в окружающей среде. С 2002 г. показатели заболеваемости населения Омской области ротавирусной инфекцией превышают показатели по РФ (в 1,4–3,5 раза).

В структуре ОКИ установленной этиологии, зарегистрированных на территории Омской области, доля ротавирусной инфекции возросла с 0,2% в 1993 г. до 57,3% в 2007 г., а среди острых кишечных инфекций — с 0,02% до 26,3%, соответственно. При ретроспективном анализе заболеваемости населения ротавирусной инфекцией в период с 1993 по 2007 гг. (рис. 1) прослежена выраженная тенденция к ее увеличению (Тпр. = + 22,95%, $p < 0,05$). Причиной роста заболеваемости стало не только увеличение ежегодного числа заболевших этой инфекцией, но и постепенное расширение возможностей лабораторной диагностики, увеличение числа лабораторно обследованных лиц, главным образом, детей в возрасте до 3-х лет.

Во внутригодовой динамике заболеваемости ротавирусной инфекцией выявлена зимне-весенняя сезонность.

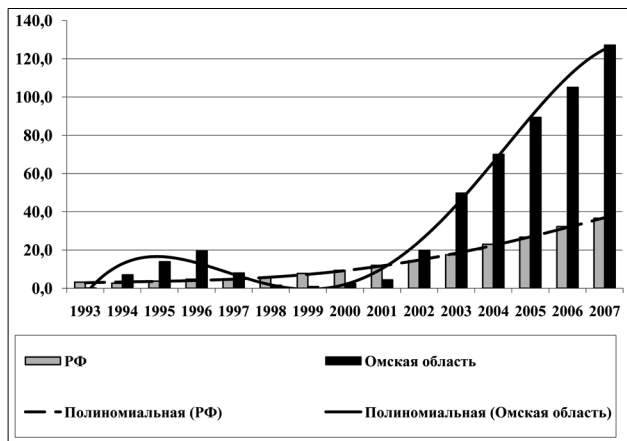


Рис. 1. Динамика заболеваемости населения ротавирусной инфекцией в Омской области и РФ в 1993–2007 гг. (на 100 тыс.)

Данная особенность отмечается абсолютным большинством исследователей [1, 2, 5], что может служить ее эпидемиологическим отличием от других ОКИ. Активизация эпидемического процесса начиналась с середины января и достигала максимума в середине апреля. Заканчивался сезонный подъем заболеваемости в конце мая, продолжительность его составляла 4–5 месяцев. На период сезонного подъема приходилось до 60% заболеваний, зарегистрированных за весь календарный год.

За изучаемый период регистрировались вспышки ротавирусной инфекции вне эпидемического сезона (в летние и осенние месяцы). Так, например, в 1997

году максимальный уровень заболеваемости был зарегистрирован в августе, когда в одном из санаториев Омской области была зарегистрирована вспышечная заболеваемость кишечной инфекцией ротавирусной этиологии, с количеством пострадавших 52 человека.

Снижение частоты обнаружения ротавирусов в летнее время было наиболее выражено у взрослых, в то время как среди детей этот показатель сохранялся на высокий уровень на протяжении всего календарного года.

Удельный вес возрастной группы 0–14 лет в общей структуре заболевших ротавирусным гастроэнтеритом в 1993–2007 гг. составил 96,6%, причем наибольший вклад вносили дети первых двух лет жизни (76,6%). Существенных изменений в возрастной структуре заболевших за анализируемый период не наблюдалось.

Уровень заболеваемости ротавирусными гастроэнтеритами населения Омской области определялся в основном заболеваемостью детей. Среднепогодный показатель заболеваемости в возрастной группе от 0 до 14 лет в 1993 — 2007 гг. составил $204,7 \pm 7,09 / 1000$. Аналогичный показатель у взрослых был в 146 раз ниже ($1,4 \pm 0,29 / 1000$).

Наибольшими показателями заболеваемости гастроэнтеритами ротавирусной этиологии были у детей первого года жизни ($1250,6 \pm 79,69 / 1000$) и в возрастной группе от 1 года до 2 лет ($739,8 \pm 42,07 / 1000$), что согласуется с данными других авторов [2, 3, 9]. Именно эти возрастные группы являются группами риска по заболеваемости данной инфекцией. В других возрастных группах интенсивность эпидемического процесса была существенно ниже: с 3 до 6 лет — $146,9 \pm 12,51 / 1000$ и с 7 до 14 лет — $16,4 \pm 2,53 / 1000$. Подобное распределение заболеваемости в выделенных возрастных группах было характерно для всего периода наблюдения.

Выявлены различия в показателях заболеваемости «организованных» и «неорганизованных» детей в возрастной группе 1–2 лет (соответственно — $530,8 \pm 79,64$ и $799,6 \pm 48,90$ на 100 тыс. детей данного возраста, $p < 0,05$) и отсутствие различий в заболеваемости ротавирусной инфекцией детей 3–6 лет (соответственно — $141,7 \pm 16,27$ и $156,4 \pm 19,71$; $p > 0,05$).

Тенденция к росту заболеваемости ротавирусными гастроэнтеритами была выражена как в г. Омске так и в районах Омской области (Тпр. = +21,28%; $p < 0,05$ и Тпр. = +25,60%; $p < 0,05$, соответственно). Однако, заболеваемость населения ротавирусными гастроэнтеритами по среднепогодным показателям в областном центре в 1,3 раза выше, чем в сельских районах ($38,9 \pm 1,83 / 1000$ и $29,1 \pm 1,74 / 1000$ соответственно), а в структуре заболевших ротавирусным гастроэнтеритом на долю городского населения пришлось 62,8%.

В нескольких сельских районах Омской области (Знаменский, Кормиловский, Усть-Ишимский, Калачинский, Омский, Тарский) показатели заболеваемости ротавирусной инфекцией в течение последних пяти лет стабильно превышали среднеобластные.

Ежегодно среди населения и в организованных коллективах регистрировались вспышки острых кишечных инфекций. Официальная регистрация вспышек ротавирусной этиологии в форме статистической отчетности №23 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний» началась с 2005 г. В 2005–2007 гг. на территории Омской области было зарегистрировано 57 вспышек ОКИ с общим числом пострадавших 1326 человек, в т.ч. 1012 ребенка в возрасте до 17 лет. Из общего числа вспышек — 27 (47,4%) были ротавирусной этиологии с общим числом пострадавших 353 человека (26,6%), в т.ч. 319 детей в возрасте до 17 лет (31,5%).

Наиболее крупные вспышки были зарегистрированы в 2006 г. среди населения р.п. Кормиловка (85 случаев ОКИ, в т.ч. у 45 больных выделен антиген ротавируса), г. Тара (51 случай ОКИ, в т.ч. у 30 больных выделен антиген ротавируса), р.п. Знаменка (46 случаев ОКИ, в т.ч. у 36 выделен антиген ротавируса), и среди пациентов и персонала МУЗ «ДКБ №2» г. Омска (44 случая ОКИ, в т.ч.

Таблица 1
Распределение генотипов ротавирусов, выявленных в Омской области с января 2007 г. по февраль 2008 г.

G-тип	P-тип					Всего	
	P[4]	P[6]	P[8]	P[9]	не типир.	абс.ч.	%
G1			52		9	61	39,1
G2	16					16	10,3
G3			4	2		6	3,8
G4		1	43		7	51	32,7
не типир.					22	22	14,1
Итого	абс.ч.	16	1	99	2	38	156
	%	10,3	0,6	63,5	1,3	24,3	100,0

у 36 выделен антиген ротавируса). Но если вспышечная заболеваемость ротавирусной инфекцией населения сельских районов Омской области была обусловлена активностью главного пути передачи возбудителя — водного, то в детских и лечебно-профилактических учреждениях реализовывался дополнительный — преимущественно контактно-бытовой путь распространения инфекции в результате грубых нарушений санитарно-противоэпидемического режима в группах и отделениях.

В ходе исследования с 1994 г. по 2007 г. изучалась циркуляция ротавирусов среди населения Омской области и в окружающей среде. У больных ОКИ антигены ротавирусов обнаруживались в 37,5%, а среди контактных лиц в очагах ротавирусной инфекции — в 9,3% случаев. Положительные находки у обследованных здоровых лиц имели место в 4,2% случаев. Так, с ноября 2002 г. по февраль 2003 г. было обследовано с профилактической целью 2361 человек, главным образом, работников основных цехов молокоперерабатывающих предприятий, в 9,7% проб фекалий обследованных был выявлен антиген ротавируса. После проведения санитарно-эпидемиологической службой комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий удалось снизить инфицированность ротавирусами работников молокоперерабатывающих предприятий к 2008 г. (эпид-сезон 2007–2008 гг.) до 0,4% из 1040 обследованных. Уровень вирусного загрязнения водопроводной воды на территории Омской области за период исследования составлял 8,6%, пищевых продуктов — 7,4%.

Применяемые в лабораториях Омской области методы диагностики ротавирусной инфекции (реакция пассивной геммагглютинации и ИФА) не позволяют идентифицировать генотипы штаммов ротавирусов, вызвавших заболевание, и циркулирующих на территории региона.

Для изучения разнообразия ротавирусов, циркулирующих на территории Омской области, пробы фекалий от больных острыми кишечными инфекциями (собранные с января 2007 г. по февраль 2008 г.), в которых методом ИФА был обнаружен антиген ротавируса группы А, были доставлены в лабораторию ФГУН

ГНЦ Вирусологии и Биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора Новосибирской области для проведения генетического исследования.

По результатам генотипирования из G-генотипов ротавирусов, циркулировавших среди населения Омской области с января 2007 г. по февраль 2008 г. (табл. 1), преобладал G1 (39,1%), вторым по частоте встречаемости был генотип G4 (32,7%), далее следовали G2 (10,3%) и G3 (3,8%). Среди P-генотипов превалировал P[8] (63,5%), вторым был P[4] (10,3%), в единичных случаях были выявлены генотипы P[6] и P[9]. Вместе с тем, часть изолятов не была идентифицирована по G (14,1%) и P (24,3%) генотипам.

Спектр ротавирусов был представлен шестью [P] G-комбинациями: P[8]G1 (33,3%), P[8]G4 (27,6%), P[4]G2 (10,3%), P[8]G3 (2,5%), P[9]G3 (1,3%), P[6]G4 (0,6%). В 16 образцах (10,3%), где был выявлен G-генотип (в 9 случаях G1 и в 7 — G4), P-генотип не определился.

Доминирующий в большинстве регионов мира генотип P[8]G1 [11, 15] в Омской области преобладал в сельских районах (53,8%), тогда как в г. Омске на долю P[8]G1 пришлось всего 3,2% выделенных изолятов. Превалировал в г. Омске генотип ротавируса P[8]G4 (57,1%) также относящийся к широко распространенным генотипам [11, 15]. Исключение также составил Москаленский район, в котором почти 90% изолятов относились к генотипу P[4]G2. При этом в других районах области данный генотип был выявлен в единичных случаях. В этом же районе от одного больного был выделен редкий для этого региона вариант ротавируса P[6]G4.

Таким образом, ротавирусная инфекция имеет значительное распространение среди населения Омской области, ее удельный вес в структуре ОКИ в 2007 г. достиг 26%. Наиболее высокие показатели заболеваемости ротавирусной инфекцией в Омской области регистрируются среди детей первых двух лет жизни. В Омской области для ротавирусной инфекции характерна зимне-весенняя сезонность: с середины января, с максимумом в середине апреля и окончанием сезонного подъема заболеваемости в конце мая. В спектре ротавирусов, циркулировавших на территории Омской области с января 2007 г. по февраль 2008 г., доминировали генотипы P[8]G1 (33,3%), P[8]G4 (27,6%) и P[4]G2 (10,3%). При этом в сельских районах преобладал генотип P[8]G1 (53,8%), в г. Омске — P[8]G4 (57,1%). G[P]-типирование ротавирусов является неотъемлемым компонентом вирусологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за инфекцией для слежения за циркулирующими вариантами ротавируса с целью установления смены доминирующего [P]G генотипа ротавируса, расшифровки вспышек в организованных коллективах, а также для выбора ротавирусных вакцин для иммунизации детей раннего возраста с учетом соответствия антигенного состава вакцин с доминирующими в циркуляции штаммами ротавируса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буркин А.В., Харченко Г.А. // Журнал микробиол. — 2006. — №1. — С. 69-72.
2. Васильев Б.Я., Васильева Р.И., Лобзин Ю.В. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция. — СПб., 2000.
3. Жираковская Е.В., Никифорова Н.А., Корсакова Т.Г. и др. // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2007. — №3. — С. 32-36.
4. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2003-2004 гг. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. — М., 2005.
5. Мефодьев В.В., Устюжанин Ю.В., Козлов Л.Б., Фольмер А.А. Эпидемиология и профилактика ассоциированных с водой кишечных антропонозов. — Тюмень, 2006.
6. Новикова Н.А., Федорова О.Ф., Епифанова Н.В. и др. // Вопр. вирусол. — 2007. — Т. 52, №3. — С.19-23.
7. Подколзин А.Т., Мухина А.А., Шитулин Г.А. и др. // Инфекц. болезни — 2004. — Т.4, №2. — С. 85-91.
8. Breese J.S., Hummelman E., Nelson E.A., et al. // J.Infect.Dis. — 2005. — Vol. 192, Suppl. 1. — P. 1-5.
9. Kosek M., Bern C., Guerrant R. // Bull. WHO. — 2003. — Vol. 81. — P. 197-204.
10. Gentsch J.R., Glass R.I., Woods P., et al. // J Clin Microbiol. — 1992. — Vol. 30. — P. 1365-73.
11. Gentsch J.R., Laird A.R., Bielfelt B., et al. // J.Infect.Dis. — 2005. — Vol. 192 Suppl. 1. — P. 146-159.
12. Gouvea V., Glass R.I., Woods P., et al. // J.Clin.Microbiol. — 1990. — Vol. 28, №2. — P. 276-282.
13. Parashar U.D., Hummelman E.G., Breese J.S., et al. // Emerg.Infect. Dis. — 2003. — Vol. 9, №5. — P. 565-572.
14. Parashar U.D., Gibson C.J., Breese J.S., et al. // Emerg.Infect.Dis. — 2006. — Vol. 12, №2. — P. 304-306.
15. Santos N. and Hoshino Y. // Rev.Med.Virol. — 2005. — Vol. 15, №1. — P. 29-56.

Адрес для переписки: Горбунова Марина Георгиевна — главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Омской области. Контактный телефон: (3812)32-62-15. Адрес: 644001, г. Омск, ул. 10 лет Октября, 98. E-mail: gorbuнова2002@yandex.ru

ИНДУЦИРОВАННЫЕ РАДИАЦИЕЙ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВЫСОКУЮ ИНФЕКЦИОННУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Е.С. Белозеров, Л.М. Киселева, М.А. Макаров, С.Б. Игнатъев
(Российская Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург;
Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск)

Резюме. Напряженность экологической обстановки в прилегающих к Семипалатинскому испытательному ядерному полигону регионах определяется действием радиационного фактора на популяционном уровне. Индуцированная радиацией иммуносупрессия обуславливает развитие синдромов иммунологической недостаточности — инфекционного, аллергического, аутоиммунного и хронических сопутствующих заболеваний. В структуре общей заболеваемости преобладает вазо-кардиальная и инфекционно-паразитарная патология.

Ключевые слова: инфекционная заболеваемость, индуцированные радиацией факторы, Семипалатинский полигон.

INDUCING BY RADIATION FACTORS, DEFYING HIGH INFECTIONS MORBIDITY

E.S. Belozеров, L.M. Kiseleva, M.A. Makarov, S.B. Ignatyev
(Military-Medical Academy, St.-Petersburg; Ulyanovsk State Medical University, Russia)

Summary. The intensity of ecological situation in regions, which adjoin to the Semipalatinsk trial nuclear range, is defined by action of the radiating factor on the population level. The immunosuppression, which is induced by radiation, causes development of immunology insufficiency syndromes, such as infectious, allergic, autoimmune and chronic accompanying diseases. Vasocardial and infectious-parasite pathology prevails in the structure of general morbidity.

Key words: infectious morbidity, inducted by radiation factors, Semipalatinsk trial nuclear range.

Окружающая среда оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на человека. Мерой опасности загрязнения окружающей среды для здоровья населения является вероятность проявления тех или иных патологических эффектов. В большинстве экологических ситуаций обнаруживается сравнительно невысокая интенсивность антропогенных факторов, поэтому нарушения здоровья, как правило, проявляются через многие месяцы и даже годы [8].

Технический прогресс влечет за собой не только экономические достижения, но и появление новых экологических факторов, в той или иной мере влияющих на организм человека. Среди вопросов, представляющих научный интерес, немногие приковывают к себе столь пристальное внимание общественности и ученых, и вызывают так много споров, как вопрос о действии радиации на человека и окружающую среду [1, 2, 3, 6, 7, 9, 10].

Цель исследования — определить факторы, определяющие высокую общую и инфекционную заболеваемость населения, подвергнувшегося длительному радиационному воздействию в результате 40-летнего функционирования Семипалатинского испытательного ядерного полигона (СИП).

Материал и методы

Среди техногенных биогеохимических провинций, сформировавшихся на территории бывшего Советского Союза одной из ведущих, расцениваемой на уровне экологической катастрофы, является СИП. За время его 40-летнего функционирования (1949-1989 годы) было проведено 466 ядерных испытаний, в том числе: 30 наземных, 88 воздушных и 348 подземных ядерных взрывов, при этом из последних 13 взрывов повлекли за собой выброс радиоактивных газов в атмосферу. По различным оценкам экспертов около 1,2 млн. жителей было подвергнуто влиянию радиационного излучения [1]. В результате испытаний ядерного оружия были загрязнены водоемы и пастбища продуктами деления, что привело к накоплению в мясе и молоке животных радионуклидов в концентрациях, в 100 и более раз превышающих предельно допустимые [3].

Проведенный Б.И. Гусевым (1993) анализ радиационно-гигиенической характеристики региона позволил выделить 4 зоны радиационного риска на территории Семипалатинской области [3]:

— зона чрезвычайного радиационного риска, включающая некоторые территории 3 районов с суммарной дозой от 100 до 447 бэр (сЗв),

— зона максимального радиационного риска, включающая территории 4 районов области с эффективной эквивалентной дозой от 35 до 100 бэр (сЗв),

— зона повышенного радиационного риска, включающая территории г. Семипалатинска и 5 районов с эффективной эквивалентной дозой от 7 до 35 бэр (сЗв),

— зона минимального радиационного риска, включающая территории 5 районов с эффективной эквивалентной дозой для населения от 1 до 7 бэр (сЗв).

Большая часть населения региона подверглась действию ионизирующего излучения в “малых” дозах. Под “малыми” дозами ионизирующего излучения в экспериментальной радиобиологии понимают такие, которые неспособны вызвать специфическую лучевую патологию, а в клинической практике — острую лучевую болезнь, т.е. не превышает 1 Грей. В то же время в практике аварии на ЧАЭС за “малую” принималась доза в 0,2 Грей (20 рад).

С 1973 года мы изучаем состояние иммунного статуса, взаимосвязь радиационного облучения по районам с иммунопатологией, общей и инфекционной заболеваемостью. Обследуемые жители региона, прилегающего к СИП, были в возрасте 7-69 лет. В качестве контрольного использованы показатели жителей района, удаленного на 500 км от эпицентра ядерных испытаний.

Результаты и обсуждение

Многолетним комплексным клинко-иммунологическим исследованием установлено дозозависимое формирование иммуносупрессии у населения региона, характеризующейся абсолютной Т-лимфопенией с преимущественным угнетением клеток с хелперным фенотипом, дисгаммаглобулинемией, угнетением функциональной активности специфических клеток-супрессоров, показателей функциональной активности естественных киллеров. Степень выраженности аутоиммунных реакций нарастает у населения по мере приближения к эпицентру испытаний. Активность естественных киллеров у жителей некоторых близлежащих к полигону районов Семипалатинской области через два года после прекращения испытаний хотя и имеет тенденцию к нормализации по сравнению с годами активных испытаний ядерного оружия, но оставалась в 1,5 ниже показателей контрольной группы.

Индукцированная радиацией иммуносупрессия обуславливает дозозависимое развитие донозологических форм иммунопатологии — синдромов иммунологической недостаточности: инфекционного (61,5%), аллергического (34,3%), аутоиммунного (8,04%) и хронических сопутствующих заболеваний (41,2%).

Установлена зависимость распространенности основных нозологических форм общей и, особенно, инфекционной, сердечно-сосудистой заболеваемости, нервно-психических расстройств у взрослых от величины суммарной дозы радиационного облучения. Среди жителей региона ядерного полигона в 2-8,3 раза чаще встречаются болезни крови и кроветворной ткани, в 1,7-16,6 раза чаще встречаются осложнения беременности, родов и послеродового периода, в 1,6-10,5 раз болезни нервной системы и органов чувств, в 2,1-6,0 раз психические расстройства.

В структуре общей заболеваемости преобладают сердечно-сосудистые и инфекционно-паразитарные болезни. В группе отдаленных эффектов влияния радиации на человека выделен феномен преждевременного старения организма.

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц, подвергавшихся облучению, преобладают сосудистая дистония гипертонического характера, гипертоническая болезнь и ее осложнения — инсульт и инфаркт миокарда. Формирование избыточного количества сердечно-сосудистой патологии среди подвергавшегося облучению населения обусловлено ускорением естественных инволюционных процессов, сопровождающихся повышением упруго-вязких свойств стенки артериальных сосудов, снижением тонуса внутричерепных вен, нарушением липидного обмена.

Постоянное воздействие малых доз ионизирующего излучения на детей, родившихся в регионе испытательного ядерного полигона от родителей, постоянно проживающих в этом же регионе оказывает неблагоприятное воздействие на основные показатели здоровья, что проявляется достоверно более высокими уровнями заболеваемости основными классами болезней и увеличением процента детей с хронической патологией по сравнению с контрольной группой. Рост заболеваемости детей связан с нарушением функции иммунной системы и снижении адаптационных возможностей организма.

Характерно модифицирующее влияние величины дозы облучения населения районов испытательного ядерного полигона на сокращение продолжительности жизни.

Избыточная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований, инфекционных и паразитарных болезней среди лиц, подвергшихся облучению в дозе более 99,0 сЗв через 28-37 лет от начала облучения составила соответственно 0,03; 0,96 и 0,03 случая на 10³ чел. в год. В то же время среди населения регионов, подвергавшегося облучению в низких дозах — от 7,0 до 35,0 сЗв — не обнаружено существенных различий в показателях продолжительности жизни по сравнению с уровнем контрольных районов.

Характерные изменения иммунной системы в виде снижения количества натуральных киллеров, дезорганизация иммунной системы в первую очередь сказывается на основной ее функции — контроле за генетическим постоянством клеточного состава с реализацией в канцерогенный эффект. Так, избыточная смертность от суммы злокачественных новообразований всех нозологических форм составила 0,96 случая на 1000 в год. Прослеживается прямая связь между онкозаболеваемостью, онко-смертностью и дозой облучения, превышение онкозаболеваемости и онко-смертности за все годы в 4 близлежащих районах на 40% выше по сравнению с контрольным районом (один из удаленных от полигона районов той же области), в структуре онко-заболеваемости преобладают опухоли желудочно-кишечного тракта (75%), преимущественно у лиц в возрасте 35-45 лет, в регионе в целом в 7-8 раз возросла

смертность от рака, а заболеваемость раком пищевода стала краевой патологией с “омоложением” возраста умерших на 3,7 года,

В регионе, прилегающем к полигону у населения интенсивные показатели заболеваемости ОРВИ на 21% выше республиканских, вирусным гепатитом — на 110%, бруцеллезом — на 23,4%. Заболеваемость населения региона ОРВИ, частота формирования тяжелых форм, заболеваемость активными формами туберкулеза достоверно зависят от уровня лучевого воздействия: в районах с 3-х кратным превышением естественного радиационного фона заболеваемость ОРВИ в 1,6 раза превышает показатель в местности с естественным радиационным фоном, заболеваемость активными формами туберкулеза повышена в 1,4 раза, частота тяжелых форм ОРВИ повышена в 2-6 раз, частота встречаемости холестатических форм вирусного гепатита повышена в 3,5 раза, внелёгочного туберкулеза — в 2,9 раза.

Изменение иммунного статуса жителей испытательного ядерного полигона определяют особенности клинического течения острого вирусного гепатита В с высокой частотой холестатических форм (70,3%), повышенным уровнем затяжных вариантов течения с переходом в хронический гепатит (24,7%); у перенесших острый гепатит В в 83,1% выявляются синдромы иммунологической недостаточности (в том числе 67,5% — инфекционный, 25,1% — аллергический); характерен полиморфизм клинических проявлений синдромов иммунологической недостаточности; в 42,8% имеет место моносиндром, в 36,6% — сочетание двух и в 19,6% — трех синдромов одновременно у одного и того же реконвалесцента острого гепатита В. Формирование хронического вирусного гепатита В на фоне экологически обусловленной дисфункции иммунной системы приводит к стойкому нарушению Т-клеточного звена, в том числе Т-хелперной активности у всех больных, Т-супрессорной у каждого четвертого; для всех клинических вариантов хронического гепатита В свойственна тенденция к увеличению продукции фактора, ингибирующего миграцию лимфоцитов и их цитопатогенного действия по мере нарастания специфической сенсибилизации. Ускорение инволюционных процессов и характер иммунных сдвигов определяют особенности циркуляторных изменений у больных вирусным гепатитом В; при остром гепатите микроциркуляторные изменения выявляются в 49,9%, при затяжном — в 62,3%, при хроническом — в 82,8%; гемодинамические нарушения на центральном, периферическом и микроциркуляторном уровнях при вирусном гепатите носят системный характер и коррелируют с накоплением средне- и мелкодисперсных иммунных комплексов; степень выраженности их растет, приобретая стойкий и необратимый характер по мере перехода острого гепатита в хронический; характер выявленных изменений соответствует признакам иммунокомплексной болезни с выраженным сосудистым компонентом.

Таким образом, функционирование в течение срока лет Семипалатинского ядерного полигона обусловило формирование техногенной биогеохимической провинции; экологическая обстановка в регионе определяется многолетней лучевой нагрузкой на население при наземных испытаниях в период 1949-1963 (1965) годы за счет воздействий внешних ионизирующих излучений (гамма-излучение) и употребления пищевых продуктов, содержащих радионуклиды (накопление в почве короткоживущих радионуклидов), контактного бета-облучения кожи и с 1965 года по настоящее время за счет неоднократных выбросов продуктов деления урана (¹³¹йод, стронций, цезий, инертные газы) при подземных ядерных испытаниях. Почти у половины населения, проживающего в регионе ядерного полигона выявлена неполноценность иммунитета, в целом в популяции сформировалась вторичная иммунологическая недостаточность, характеризующаяся абсолютной Т-лимфопенией, дефектом иммуно-регуляторных

субпопуляций Т-клеток, снижением активности фагоцитоза, дисиммуноглобулинемией; для населения региона характерен синдром преждевременного старения иммунной системы, проявляющийся усугублением выраженности Т— и В-лимфопении, дефицитом Т-хелперного звена, угнетением функциональной активности естественных киллеров; синдром преждевременного старения иммунной системы максимально выражен у лиц, достигших к началу испытаний ядерного оружия 15-летнего возраста. Обусловленная радиационным фактором иммунодисфункция определяет

повышенную инфекционную заболеваемость и сказывается на характере течения инфекционных процесса. Иммуносупрессивное влияние ионизирующего излучения в регионе испытательного полигона носит частично обратимый характер: за первые 5 лет, прошедших после прекращения испытаний достоверно повысилось у населения количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций, функциональной активности НК-клеток и количество их предшественников, снизилась выраженность дисгаммаглобулинемии, хотя полной нормализации иммунного статуса не произошло.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ансаликов К.Н., Гусев Б.И., Пивмна Л.М. и др. Динамика общей смертности населения некоторых районов Восточно-Казахстанской области, подвергавшегося облучению в результате испытаний ядерного оружия на Семипалатинском полигоне (1976-1998гг.) // Медико-социальные последствия облучения населения Казахстана в результате испытаний ядерного оружия. — Семипалатинск, 2002, — С. 14-21.
2. Белозеров Е.С. Иммунодефицитные состояния. — Алма-Ата, 1991. — С.119.
3. Белозеров Е.С., Джасыбаева Т.С. Социально-экологические аспекты здоровья человека. -Алматы, 1993. — С. 224.
4. Белозеров Е.С., Змушко Е.И., Карабеков А.Ж., Исинова Г.Н. Первичные и вторичные иммунодефициты. — Алматы, 1999. — С. 152.
5. Гусев Б.И. Медико-демографические последствия облученного населения некоторых районов Семипалатинской области вследствие испытаний ядерного оружия. Автореф. ... д.м.н. — Алма-Ата, 1993. — С. 31.
6. Киселева Л.М. Клинико-иммунологическая характеристика хронического вирусного гепатита В в условиях длительного воздействия малых доз радиации: Дисс.... докт. мед. наук. — СПб. 1997. — С. 382.
7. Мажренова Н.Р. Радиационная экология. — Алматы: Казак университеті, 2001. — С. 115.
8. Панин М.С. Экология Казахстана. — Семипалатинск, 2005. — С. 547.
9. Розенсон Р.И. Особенности иммунопатогенеза респираторных аллергозов у населения региона, подвергнувшегося выпадению локальных радиоактивных осадков: Дисс. ... докт. мед. наук. — Шимкент, 1996. — С. 408.
10. Цыб А.Ф., Степаненко В.Ф., Питкевич В.А. Вокруг Семипалатинского полигона: радиоэкологическая обстановка, дозы облучения населения в Семипалатинской области (по материалам отчета межведомственной комиссии). // Мед. радиология. — 1990. — Т.35. N.12. — С. 3-11.

Адрес для переписки: Игнатев Сергей Борисович. 198516, Санкт-Петербург, Петергоф, Бульвар Разведчика, дом 2, корпус 1, кв. 60. Тел. (812) 427-28-70, E-mail: ignatev_sergei@mail.ru

© ЕШИМОВ А.Е., САПАРБЕКОВ М.К. — 2008

ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, СРЕДИ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ЛИЦ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В УГОЛОВНО-ИСПОЛНИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

А.Е. Ешимов, М.К. Сапарбеков

(Алматинский областной кожно-венерологический диспансер, Алматы, Республика Казахстан)

Резюме. В работе проведен анализ проведенного клинико-лабораторного исследования на ИППП различных групп лиц, содержащихся в учреждениях пенитенциарной системы Алматинской области Республики Казахстан. Отмечен высокий уровень выявляемости ИППП среди следственно арестованных лиц, что указывает на необходимость усиления выявления инфекции среди данной категории населения.

Ключевые слова: выявляемость, ИППП, пенитенциарная система, алгоритм лабораторной диагностики.

DETECTABILITY OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS AMONGST DIFFERENT GROUPS OF PERSONS KEPT IN CRIMINAL EXECUTIVE SYSTEM

A.E. Eshimov, M.K. Saparbekov

(Almaty Regional Dermatovenerologic Dispensary, Almaty city, Republic of Kazakhstan)

Summary. In the paper is given an analysis of carried out clinic and laboratorial research on STIs in different groups of persons kept in institutions of penitentiary system of Almaty region, Republic of Kazakhstan. It is noted the high level of detectability of STIs amongst arrested and under investigation persons, that indicates the necessity of strengthening infections detectability amongst this category of population.

Key words: detectability, STI, penitentiary system, algorithm of laboratorial diagnostic.

В Казахстане, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) являются одной из наиболее важных медико-социальных проблем, острота которых обусловлена эпидемическим ростом сифилиса, гонореи, ВИЧ-инфекции и других ИППП [1-4]. Отличительной особенностью переживаемой республикой эпидемии ИППП является появление большого числа лиц повышенного риска, которые играют важную роль в распространении инфекции среди населения. В виду особой эпидемиологической значимости, данную группу лиц называют «ядерными группами», т.е. контингентом, имеющим высокую степень риска заражения ИППП. Впервые идея «ядерной группы» была предложена J.A. Yorke и соавт. (1978), которые ретроспективно достоверно доказали,

что гонорея поддерживалась в США 2% активной части населения [6]. Концепция «ядерных групп» предполагает наличие субпопуляции, в которой каждый индивидиум передает ИППП более чем одному партнеру. С позиции современных представлений об эпидемиологии ИППП к «ядерным группам» относят наркоманов, работников секс-бизнеса, водителей — дальнобойщиков, рабочих-мигрантов, пациентов часто консультирующихся по поводу ИППП, мужчин гомосексуальной или бисексуальной ориентаций, имеющие множество половых партнеров, безработных, лиц без определенного места жительства. Одной из многочисленных среди «ядерных групп» является группа лиц, находящихся в местах лишения свободы. По мнению В.А. Сыресина (2007), данная кате-

Выявляемость ИППП на различных этапах пенитенциарной системы в % (данные за 2006-2007 гг.)

Контингент	Обследовано	Выявляемость, %						
		Сифилис скрытый ранний	Гонорея	Трихомониаз	Хламидиоз	Гарднереллез	Кандидоз	Микст инфекция
Следственно-арестованные лица	481	10,9±2,2	3,1±1,2	1,2±0,7	6,7±1,7	8,3±1,9	5,3± 1,5	4,3±1,4
Заключенные мужчины	306	7,8±1,5	—	2,6±0,9	2,3±0,8	1,3±0,9	19,6± 2,3	9,5±0,3
Заключенные женщины	321	3,4±1,0	0,9±0,5	1,9±0,8	1,9±0,8	14,3±1,9	61,0± 2,7	7,1±1,4

гория населения представляет квинтэссенцию всех ранее упоминавшихся групп риска, остается недостаточно изученной и, безусловно, представляет серьезную проблему для здравоохранения и общества в целом [5].

Целью настоящего исследования является изучение выявляемости ИППП среди различных групп лиц, содержащихся в уголовно-исполнительной системе Алматинской области.

Материалы и методы

С целью выявления уровня заболеваемости, особенностей клинического течения ИППП, количества микст-инфекции было проведено клинико-лабораторное обследование на ИППП заключенных, находящихся на различных уровнях пенитенциарной системы.

Исследованию было подвергнуто 481 следственно арестованных лиц из следственного изолятора № 1 г. Алматы и 306 мужчин, 321 женщина, содержащихся в учреждениях ЛА 155/14 и ЛА 155/4 Алматинской области. Идентификация проводилась в лаборатории Алматинского областного кожно-венерологического диспансера. Для диагностики сифилиса использовались методики, соответствующие международным стандартам (VDRL, Serodia — TP-PA/РПГА, FTA — abs/РиФ — абс). Для одновременной диагностики *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoe* применялся молекулярно-генетический тест амплификации с вытеснением цепи SDA (Strand Displacement Amplification) с использованием комплекса лабораторного оборудования BD ProbeTec ET. При осмотре активно выявлялись жалобы на наличие и характер выделений из уретры, высыпаний на половых органах, дискомфорта в области гениталий, нарушений мочеиспускания, в том числе наличие, либо отсутствие рези, жжения, дискомфорта при мочеиспускании. Клиническое обследование включало: осмотр половых органов, перианальной области, пальпацию половых органов, паховых лимфатических узлов.

Статистическая обработка проводилась по t-критерию Стьюдента, значимы различия при $p \geq 95\%$.

Результаты и обсуждение

Видно, что выявляемость в СИЗО по ряду нозологических форм ИППП значительно превышает анало-

гичные показатели среди осужденных, содержащихся в мужской и женской колониях (табл. 1). По сифилису скрытому раннему частота выявляемости в СИЗО почти в 1,4 и 3,2 раза выше чем в мужской и женской колониях соответственно. Наиболее выраженное превышение показателей выявляемости приходится на гонорею, хламидиоз. В то же время по трихомониазу, гарднереллезу, кандидозу, микст-инфекциям не было выявлено характерного превышения показателей выявляемости. Оценивая полученные результаты клинико-лабораторного обследования заключенных следует заметить, что следственный изолятор является местом максимальной концентрации инфицированных представителей «ядерных групп», что определяет данное учреждение в пенитенциарной системе как наиболее важное при организации и проведении профилактических мероприятий по ИППП. Выявление среди заключенных высокой частоты выявления скрытых форм сифилиса указывает на необходимость тщательного клинико-лабораторного обследования данной категории населения. В этом плане перспективным направлением является разработка эффективного, практически выполнимого алгоритма лабораторного обследования спецконтингента УИС для выявления инфекции. Отметим, что осужденные находятся в учреждениях пенитенциарной системы продолжительное время, и любая пропущенная нозологическая форма ИППП осложнит эпидемиологическую ситуацию.

Различные этапы пенитенциарной системы обслуживаются различными подразделениями медицинской службы УИС.

Считается, что максимальная нагрузка по выявлению ИППП ложится на медицинскую службу следственного изолятора. Поэтому, успешный контроль ИППП в условиях УИС на первом этапе является первостепенной необходимостью и позволит ограничить распространение инфекции как внутри системы, так и предупредить выход инфицированных больных на свободу. Во всех случаях, безусловно, необходима преемственность и взаимодействие между медицинской службой УИС и медицинскими учреждениями общественного здравоохранения, в том числе кожно-венерологической службой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуматова Г.Г. Медико-социальные аспекты болезней, передаваемых половым путем в Республике Казахстан // Центрально-Азиатский журнал по общественному здравоохранению. — 2002. — №1 (2). — С. 55-57.
2. Кешилева З.Б., Козловский В.А. Инфекции, передающиеся половым путем и болезни кожи в Республике Казахстан. — Алматы, 2000. — 96 с.
3. Кешилева З.Б., Косухин А.Б., Зубкова Л.Т., Кошкарлова М.И. О тенденциях дерматовенерологической заболеваемости в Казахстане // Медико-социальные аспекты дерматовенерологии. — Алматы, 1994. — С. 4-22.
4. Сапарбеков М.И. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции, ИППП. — Алматы, 2006 — 174 с.
5. Сыресин В.А. Урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем, в условиях пенитенциарной системы.: Автореф. ... канд. мед. наук. — Н.Новгород, 2007. — 29с.
6. Yorke J.A., Hethcote H.W., Nold A. Dynamics and control of the transmission of gonorrhoea // Sex. Transm. — 1978. — Dis.5. — P. 6-51.

Адрес для переписки: Ешимов Александр Едрисович, кандидат медицинских наук, Алматинский областной кожно-венерологический диспансер, главный врач. Республика Казахстан, г. Алматы, тел. +(727)2613234, 2613707, факс 2613818, E-mail: aokvzdraz@mail.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТАМИНАЦИИ МИКОТОКСИНАМИ ФРУКТОВЫХ СОКОВ И ВАРЕНЬЯ, ПРОИЗВОДИЩИХСЯ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Г.М. Сеидова

(Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан)

Резюме. В работе показаны результаты исследования фруктовых соков и варенья, проведенные методом иммуноферментного анализа на наличие микотоксинов, продуцируемых *Aspergillus flavus* и *Aspergillus niger*. Факты показывают, что контаминация афлотоксинами превышает предельно допустимые концентрации. Наиболее опасными из обследованных фруктов оказались яблоки и гранаты. Более 55% фруктов, собранных в различных регионах Азербайджана, оказались инфицированными микотоксинами.

Ключевые слова: микотоксины, афлотоксин, контаминация, Азербайджан

THE CHARACTER OF CONTAMINATION OF FRUIT JUICES AND JAMS, PRODUCTING IN AZERBAIJAN, WITH MYCOTOXINS

G.M. Seyidova

(Azerbaijan Medical University, Baku; Azerbaijan)

Summary. In this article the immunoferment analyses, results of mycotoxins infection in fruits which produced *Aspergillus's* species were shown. Facts testify that Aflatoxin contamination in studding samples has more concentration in food. Among studied fruits, the apples and grains were more dangerous. More than 55% fruits from different Azerbaijan regions were infected with mycotoxins.

Key words: mycotoxins, Aflatoxin, contamination, Azerbaijan.

Микотоксины — токсичные вещества, образующиеся в результате жизнедеятельности микроскопических грибов. Приблизительно с 60-х годов 20 века проблема микотоксинов приобрела глобальный характер в связи с нарушением экологического равновесия при интенсивных технологиях возделывания сельскохозяйственных культур, а так же из-за повышения содержания фитоксидантов в атмосфере (воздушного загрязнения), из-за чего растения теряют устойчивость к фитопатогенам. Возрастание микотоксикоза сельскохозяйственных продуктов связано также с широким применением азотных удобрений и пестицидов, имеет значение и ограниченное число генотипов сортов сельскохозяйственных культур. В настоящее время нет эффективных способов борьбы с загрязнением продуктов урожая злаковых культур микотоксинами.

Микотоксины чаще обнаруживаются в растительных продуктах. Поражение их плесневыми грибами может происходить в период созревания и уборки урожая при неблагоприятных метеорологических условиях и неправильном хранении. Сельскохозяйственные продукты корма, пораженные грибами, изменяют свой внешний вид, что помогает установить их недоброкачественность. Такие продукты и корма могут стать причиной тяжелых заболеваний людей и животных вследствие накопления в них микотоксинов.

Выделено более 300 микотоксинов, продуцируемых представителями 350 видов микроскопических грибов, однако практическое значение как загрязнители пищевых продуктов имеют лишь около 20. Дезоксиниваленон (ДОН), зеараленон, Т-2 токсин, фузаренон, фумонизин, ниваленон относятся к группе трихоценовых микотоксинов и продуцируются микроскопическими плесневыми грибами рода *Fuzarium*, поражающие зерно и зернопродукты. Согласно данным экспертизы ФАО (Food Agriculture Organization) более 25% продуктов ежегодно загрязняются микотоксинами, что резко ухудшает потребительские качества фруктовых соков и варенья, их биологическую полноценность и безопасность. Подобного рода данные делают очевидным тот факт, что токсигенные грибы наносят огромный вред экономике государства, равно как и здоровью населения. Установлено, что родство наиболее проблемных микотоксинов рода *Aspergillus* предопределяет сходство их физиологических проявлений при индукции различного рода патологических процессов *in vivo*. Афлатоксины, продуцируемые главным образом *Aspergillus flavus* и *Aspergillus niger* представляют собой группу низкомо-

лекулярных соединений, многие из которых отличаются относительной термоустойчивостью. Загрязнение афлатоксинами является серьезной проблемой для сельскохозяйственной продукции растительного происхождения из стран и регионов с субтропическим климатом. Провоцируя острую интоксикацию даже при употреблении низких доз, афлатоксины специфически поражают печень и почки, слизистые оболочки пищевода и кишечника, мозг, ткани половых органов. Биологическая активность афлатоксинов проявляется как в виде острого токсического эффекта, так и отдаленных последствий — канцерогенного, мутагенного и тератогенного эффектов, обладают гепатотоксическим действием. Особенно опасны афлатоксины для детей, резко угнетая их рост, физическое и умственное развитие, снижая устойчивость к инфекционным заболеваниям. Понемногу накапливаясь в организме, афлатоксины через десятилетие, два могут вызывать рак печени.

К сожалению, эффективные способы борьбы с загрязнением продуктов питания, в целом затрудняют решение проблемы. В то же время известные физические, химические и биологические способы обеззараживания зерновых не только не дают желательных результатов, но очень часто приводят к повреждению самого продукта. Поэтому сегодня особое значение приобретает своевременная санитарно-гигиеническая оценка токсичности пищевых продуктов. Исходя из вышеуказанного, настоящая проблема контаминации афлатоксинами фруктовых соков и варенья, производимых в Азербайджане приобретает особую значимость.

Материалы и методы

Согласно, принятой директивы ЕС для получения точных результатов отбор образцов проводился с учетом величины партии сырья. Средняя отборная проба (по 10 проб для каждой партии) тщательно перемешивалась, только после этого отбирались средние образцы массой 5,0г для лабораторного анализа.

Культуру выращивали в чашках Петри на среде Сабуро с гентамицином при температуре 25 °С в течение 7-10 суток, для идентификации культуры грибов пересеивали на пробирки со скошенным агаром на среде Чапека. Отобранные образцы (всего проанализировано 720 образцов) измельчали шейкером и заливали 70% метиловым спиртом на 30 минут при комнатной температуре. Полученную таким образом суспензию отфильтровывали, к 1,0мл полученного экстракта до-

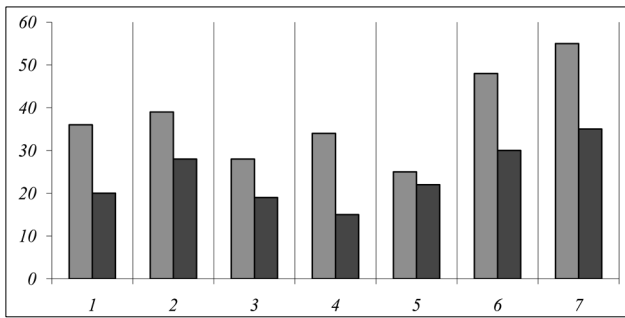


Рис. 1. Динамика изменения содержания афлатоксинов (мкг/кг) в различных сортах фруктов 2006года (темные столбцы) и 2007год (светлые столбцы), в Габалинском районе: 1-яблоки, 2-груши, 3-персики, 4-гранаты, 5-виноград, 6-слива, 7-томаты.

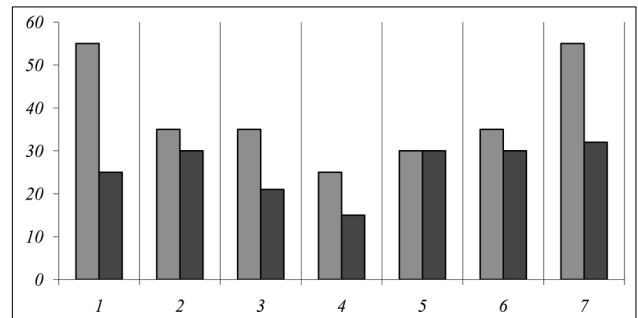


Рис. 2. Сравнительная характеристика контаминации афлатоксинами фруктов (мкг/кг) выращенных в Курдамирском районе республики: 1-яблоки, 2-груши, 3-персики, 4-гранаты, 5-виноград, 6-слива, 7-томаты.

бавляли 1,0мл дистиллированной воды и подвергали анализу на наличие суммарной группы афлатоксинов методом иммуноферментного анализа ("Stat Fox", США). Применяли готовые стандарты афлатоксина ("Ridascreen Rast Aflatoxin", Германия). При выделении грибов учитывали два культуральных признака — цвет и характер роста мицелия. Учитывали частоту обнаружения афлатоксинов по отношению числа положительных проб к общему числу исследованных (суммарно по видам) и степень контаминации по соотношению числа проб с низким, средним и высоким содержанием афлатоксинов среди положительных проб. Полученные данные подвергнуты статистической обработке методами непараметрического анализа в программе Statistica v. 6.0. Значимыми считались различия при $p < 0,05$.

нов было выявлено в томатах из Шамахинского района ($2,8 \pm 0,9$ мкг/кг). Интересно, что усредненная оценка контаминации по фруктам-овощам свидетельствует о том, что менее всего афлатоксинов содержит слива ($8,7$ мкг/кг), более всего микотоксинов содержится в яблоках и грушах (соответственно ($13,7 \pm 0,15$ и $15,2 \pm 0,3$ мкг/кг).

Сравнительная оценка полученных данных с результатами наших исследований урожая 2005-2006 года показывает на снижение содержания в них микотоксинов в изученных сортах. В качестве примера на рис.1 и 2 приведены результаты анализа сортов урожая 2005 и 2006 года для двух наиболее загрязненных районов республики как следует из приведенных графиков, количество выявленных микотоксинов в яблоках из Габала снижается более чем в два раза по сравнению с про-

Таблица 1
Степень контаминации афлатоксинами различных сортов соков, варенья из урожая 2007 года (в мкг/кг)

№	Район	Фрукты						
		Яблоки	Груши	Персики	Гранаты	Виноград	Слива	Томаты
1	Нахичевань	11,5±0,43	15,7±0,29	13,7±0,37	12,8±0,17	10,9±0,21	13,4±0,43	15,8±0,38
2	Ленкорань	12,8±0,37	14,1±0,37	12,9±0,21	11,3±0,19	12,0±0,28	15,1±0,29	13,7±0,9
3	Шамахи	10,5±0,18	9,8±0,18	8,7±0,32	7,9±0,26	11,4±0,41	10,3±0,21	8,8±0,17
4	Девечи	11,9±0,19	8,7±0,22	9,8±0,25	10,6±0,31	10,3±0,32	6,5±0,33	7,8±0,21
5	Закатала	9,8±0,23	7,3±0,13	8,6±0,31	7,9±0,29	8,9±0,21	5,9±0,23	6,2±0,23
6	Гянджа	14,8±0,31	13,9±0,19	12,9±0,27	11,3±0,43	13,7±0,35	9,8±0,27	10,3±0,17
7	Габала	7,9±0,21	10,3±0,21	8,9±0,31	9,6±0,27	7,9±0,28	8,7±0,41	7,8±0,15
8	Курдамир	18,7±0,37	20,3±0,29	19,7±0,47	20,1±0,53	15,6±0,18	13,2±0,12	17,6±0,37
9	Абшерон	16,3±0,32	18,5±0,37	17,5±0,28	19,8±0,32	19,3±0,37	21,3±0,37	20,9±0,32

Результаты и обсуждение

Накопленные в ходе исследования результаты иммуноферментного анализа соков и варенья свидетельствуют о том, что 36% от общего числа проб (32 из 167 проб) были контаминированы афлатоксинами в достаточно высоких концентрациях.

Проведенные исследования показали, что вероятность обнаружения афлатоксинов достаточно высокая во всех пробах без исключения, хотя частота обнаружения микотоксинов и степень контаминации фруктовых соков и варенья зависела от вида плода, так и от региона возделывания (табл. 1). Одновременно прослеживаются и некоторые различия как в степени контаминации в южных и северных районах, так и между отдельными видами плодовых культур. Так максимальное количество афлатоксинов содержат яблоки ($18,7 \pm 0,37$ мкг/кг), груши ($20,3 \pm 0,29$ мкг/кг) и персики ($19,7 \pm 0,47$ мкг/кг). По данному показателю лидируют районы Габала и Курдамир, наименьшее же количество афлатокси-

нов было выявлено в томатах из Шамахинского района ($2,8 \pm 0,9$ мкг/кг). Интересно, что усредненная оценка контаминации по фруктам-овощам свидетельствует о том, что менее всего афлатоксинов содержит слива ($8,7$ мкг/кг), более всего микотоксинов содержится в яблоках и грушах (соответственно ($13,7 \pm 0,15$ и $15,2 \pm 0,3$ мкг/кг).

Сравнительная оценка полученных данных с результатами наших исследований урожая 2005-2006 года показывает на снижение содержания в них микотоксинов в изученных сортах. В качестве примера на рис.1 и 2 приведены результаты анализа сортов урожая 2005 и 2006 года для двух наиболее загрязненных районов республики как следует из приведенных графиков, количество выявленных микотоксинов в яблоках из Габала снижается более чем в два раза по сравнению с про-

шлым годом, менее всего их содержание обнаруживается в сливах. Аналогичная картина характерна и для Курдамирского района, где максимальное содержание афлатоксинов в 2006 году было обнаружено в гранатах, однако через год максимальное

содержание микотоксинов обнаруживается в пшенице. Вместе с тем следует подчеркнуть, что при наличии общей тенденции к уменьшению выраженности контаминации в изученных сортах 2006 года, содержание афлатоксинов во фруктовых сортах из которых готовится варенье и соки остается выше допустимых норм. Однако, данная закономерность не касается яблок, для этих фруктов наблюдается стабильный уровень контаминации обоих районов в рассматриваемый период.

В настоящее время трудно дать объяснения наблюдаемым вариациям на уровне контаминации фруктовых сортов. Можно только предположить, что эти изменения связаны с работой частного сектора в сельском хозяйстве и особенностями климатических условий 2006 года. Однако, если учесть, что общий уровень контаминации фруктовых сортов остается выше европейских допустимых норм ($5-10$ мкг/кг для афлатоксинов), то необходимо признать, что проблема контаминации фруктовых сортов, предназначенных для приготовления соков, варенья и фруктовых пюре остается по-прежнему острой и требует своего решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львова Л.С., Громов А.Н. Исследования распространения микотоксинов в основных зерновых и масличных культурах различных зон Советского Союза.//ВИНИЗ — 1.05; — 81031891.М.
2. Муно Ф., Ланг С., Ван Хов Ф. Фумонизины: микотоксины, продуцирующие Фузориумспежисес из комплекса Yibberellafujуреи (секция Liseda)// Проблемы медицинской микологии. — 2002. — Т.4, №3. — С. 35-38.

3. Сеидова Г.М. Сравнительный анализ контаминации зерновых Азербайджана афлатоксинами. // Проблемы медицинской микробиологии. — 2007. — Т.9. №2. — С. 30-31.
4. Смирнов У.С., Зайченко Ф.М., Рубежняк И.Г. Микотоксины: Фундаментальные и прикладные аспекты. // Современные проблемы токсикологии. — 2000. — №1. — С. 2-12.
5. Фадеева Л.М., Волков Д.Г. «Токсинообразующие грибы на пи-

щевых продуктах в Казахстане». // Тезисы докладов симпозиума по микотоксинам. — Киев: Наукова думка., 1982. — С.44-45.

6. Chang Y.C. and Known-Chung K.J. The genes affecting virulence traits. // 5th International Conference "Cryptococcus and Cryptococcosis", March 3-7, Adelaide, Australia, 2002. — P.134.

7. Ciegler A. Mycotoxins: occurrence, chemistry, biological activity. // Lloydia-1975. — V. 38, № 1. — P. 21-35.

8. Hussein S. Hussein, Jeffrey M. Brasel Toxicity, metabolism and impact of mycotoxins on humans and animals. // Toxicology. — 2001. — В.167. № 2. — P. 101-134.

9. Wogan Y.N. Aflatoxin and other mycotoxins: an agricultural perspective — Council for Agriculture Science and Technology. // Report № 80. — 1989. — P. 82.

© МИНОРАНСКАЯ Н.С., АНДРОНОВА Н.В., МИНОРАНСКАЯ Е.И. — 2008

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Н.С. Миноранская, Н.В. Андропова, Е.И. Миноранская
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого)

Резюме. Красноярский край является крупнейшим активным природным очагом иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) в России, что связано с географическим расположением края, природным ландшафтом. По заболеваемости ИКБ в Сибирском регионе Красноярский край уступает лишь Томской области, где на протяжении последних лет показатель заболеваемости находится на уровне 50-53 случая на 100 тыс. населения. Официальная регистрация ИКБ в крае датируется 1992 годом. Проведен клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости ИКБ в Красноярском крае, результаты которого изложены в настоящей статье.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, заболеваемость, клиническая картина.

THE FEATURE OF CLINICAL COURSE OF IXODES TICK-BORN BORRELIOSIS IN KRASNOYARSK REGION

N.S. Minoranskaya, N.V. Andronov, E.I. Minoranskaya
(Krasnoyarsk State Medical University, Russia)

Summary. Krasnoyarsk region is the largest active natural center of ixodes tick-born borreliosis in Russia that is associated with a geographical position of region, a natural landscape. On morbidity with ixodes tick-born borreliosis Krasnoyarsk region gives up only Tomsk area where during last years the parameter of disease is at a level 50-53 cases on 100 thousand population. Official registration ixodes tick-born borreliosis in region is dated 1992. The clinical and epidemiological analysis of morbidity with ixodes tick-born borreliosis in Krasnoyarsk region is presented.

Key words: ixodes tick-born borreliosis, disease, clinical picture.

Особенностью течения боррелиозной инфекции является полиморфизм клинической симптоматики заболевания и частая хронизация патологического процесса. В свою очередь хронический ИКБ приводит к снижению качества жизни пациентов. Снижение числа хронических форм заболевания возможно при детальном изучении особенностей клинического течения заболевания на эндемичной территории.

Целью нашего исследования является изучение закономерностей развития заболевания на основании выявленных особенностей клинического течения различных форм ИКБ, специфического иммунного ответа при боррелиозной инфекции.

Материалы и методы

В 2006-2007 гг. наблюдалось 265 пациентов с ИКБ и ассоциированным течением с клещевым энцефалитом (КЭ) в условиях инфекционного отделения МУЗ ГКБ № 6 г. Красноярска. Из наблюдаемых больных 112 женщин (42,3 %) и 153 мужчин (57,7 %). Средний возраст пациентов — 47,4±3,6 лет.

Помимо развития клинической симптоматики, уделялось внимание динамике нарастания титра специфических антител к боррелиям при ИФА-диагностике на протяжении 1 года.

Результаты и обсуждение

На протяжении последних трех лет заболеваемость ИКБ сохраняется на сравнительно высоком уровне — 17 случаев на 100 тыс. населения. Это объясняется активным посещением лесных массивов, удовлетворительным уровнем клинико-лабораторной диагностики заболевания. В последние годы наблюдается снижение случаев заболеваемости ИКБ после укуса



Рис. 1. Заболеваемость ИКБ и микст-инфекцией с КЭ в зависимости от укуса клеща.

клеща. Так, если в 2001 году ИКБ заболели 2,6% укушенных, то в 2006 году у 1,8% укушенных наблюдалось развитие заболевания. При ассоциированном течении боррелиозной инфекции с клещевым энцефалитом (КЭ) развитие заболевания регистрировалось в 0,4-0,6 % случаев укуса клеща (рис. 1).

Неоспорима сезонность заболеваемости боррелиозной инфекцией. В крае пик заболеваемости приходится на июнь месяц. Это связано с активностью переносчика инфекции клеща *Ixodes persulcatus*, климатическими условиями на территории края.

Особенностью клинического течения боррелиозной инфекции является высокий процент (до 39,4%) безэритемной формы заболевания, при которой своевременная диагностика затруднительна в виду отсутствия патогномичной симптоматики заболевания и отсутствия диагностически значимого уровня специфических антител к боррелиям. В 22,3% выявлялась эритемная форма заболевания, не представляющая трудности в клинической диагностике. Хронический ИКБ регистрировался почти в 24,0%. Ассоциированное течение боррелиозной инфекции с КЭ наблюдалось в 14,5% случаев.

Острое течение ИКБ может протекать с наличием или отсутствием эритемы. Установлено, что при безэритемной форме заболевания инкубационный период длительнее, и составляет в среднем 23-26 дней. При эритемной форме ИКБ инкубационный период короче, и в среднем длится 14-16 дней.

Спектр клинических проявлений при остром течении боррелиозной инфекции сравнительно не велик (рис. 2). У

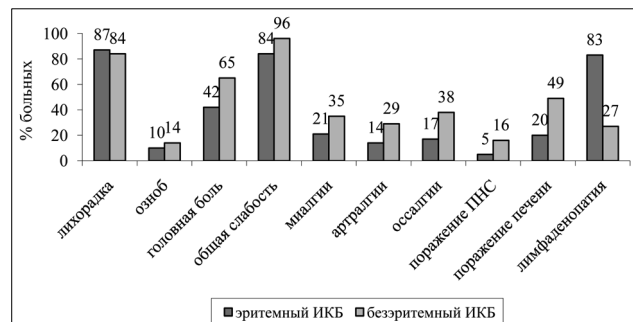


Рис. 2. Спектр клинических проявлений острого ИКБ.



Рис. 3. Результаты ИФА-диагностики при остром течении ИКБ.

наблюдаемых больных вне зависимости от наличия эритемы наблюдался интоксикационный синдром, проявляющийся лихорадкой, в 10-14% случаев с ознобом, общей слабостью, головной болью. Миалгии, артралгии, оссалгии большей частью регистрировались при безэритемном ИКБ. Однако это объясняется не столько специфическими проявлениями заболевания, сколько интоксикационным синдромом. Поражения периферической нервной системы, проявляющейся вегетативными расстройствами, а также поражение печени в виде умеренной гепатомегалии, повышении активности трансаминаз превалировали при безэритемной форме ИКБ.

Интоксикационный синдром при остром течении заболевания, основным симптомом которого является лихорадка, был более выражен и менее длителен при наличии эритемы в клинике заболевания. Лихорадка при безэритемном ИКБ в пределах 37,5-38°C длилась более 8 дней.

Известно, что единственным достоверным методом лабораторного подтверждения диагноза боррелиоза является серологический метод диагностики (рис. 3). При эритемной форме заболевания специфические антитела при ИФА-диагностике выявлялись на первой неделе заболевания лишь у 9,1% пациентов, при безэритемной форме — в 3% случаев. Чаще антитела выявляются при эритемной форме заболевания на 3 неделе от начала заболевания, при безэритемной — на 5-6-ой неделе от начала заболевания. Зачастую диагноз безэритемного боррелиоза выставляется с подтверждением ретроспективно.

Характерной особенностью боррелиозной инфекции является частая хронизация инфекционного процесса. По нашим данным, только в 5,2% случаев наблюдался хронический процесс после перенесенного эритемного ИКБ, что связано с низкой иммунореактивностью макроорганизма, недостаточной длительной антибиотикотерапией. Хронический процесс после безэритемной формы ИКБ наблюдался чаще — в 42,0% случаев, что связано с отсутствием патогномичной симптоматики заболевания, поздним выявлением специфической антител, и, как следствие, ошибочным диагнозом и неадекватности терапии. В этих случаях диагноз безэритемного ИКБ выставлялся ретроспективно.

Хроническое течение боррелиозной инфекции в большинстве случаев выставлялось после перенесенной безэритемной формы заболевания — 69,3% случаев. Удельный вес хронического ИКБ после субклинического течения заболевания составил 27,0%. Анамнестически определено, что в более половине случаев хронического ИКБ длительность заболевания составила около 1,5 лет. В подавляющем большинстве случаев преобладало рецидивирующее течение заболевания. Только у одной пациентки регистрировалось непрерывное течение, при этом длительность заболевания составила 4,5 года.

Полиморфизм клинической симптоматики раскрывается при хроническом течении заболевания. У наблюдаемых пациентов почти в половине случаев заболевание протекало с преимущественным поражением суставов — 45,1%.

Поражение нервной системы регистрировалось в 32,9% случаев. Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдалось у 13,4% больных. Сочетанные поражения, отмечавшиеся у 8,5% пациентов с хроническим ИКБ, характеризовались поражением суставов и периферической нервной системы.

Со стороны опорно-двигательного аппарата наиболее часто, в половине случаев, поражались коленные суставы. Также отмечались поражения локтевых, плечевых, лучезапястных, голеностопных суставов. В 45,9% случаев выявлялись сочетанные поражения суставов.

Поражение суставов в большинстве случаев протекало по артралгическому варианту и характеризовалось артралгиями, миалгиями, оссалгиями при отсутствии признаков воспаления суставов и умеренном повышении уровня воспалительных маркеров. У трети больных регистрировался артритический вариант поражения суставов. При этом чаще всего наблюдался олигоартрит коленного сустава.

Неврологическая симптоматика чаще протекает по типу поражения периферической нервной системы, что характеризуется явлениями энцефалопатии, вегетативными расстройствами, эмоциональной и метеолабильностью, регионарными мононевритами, радикулитами. У 4-х больных заболевание протекало с поражением ЦНС. Причем в этих случаях диагноз боррелиоза был находкой. В 11,1% случаев заболевание протекало с клиникой серозного менингита. У 1 пациентки наблюдалась редкая форма клинического течения хронического ИКБ — синдром Баннварта, характеризующийся триадой симптомов — серозным менингитом, выраженным корешковым синдромом и парезом лицевого нерва.

Кардиальная симптоматика у наблюдаемых больных выявлялась на фоне умеренной интоксикации. В подавляющем большинстве случаев выявлялись кардиалгии. Поражение сердечно-сосудистой системы протекало с нарушением ритма и проводимости сердца. Выявлены синусовая брадикардия, синусовая экстрасистолия, АВ-блокады I степени. У четверти больных отмечалось замедление распространения импульса по проводящей системе сердца, о чем судили по удлинению PQ, QRS. В 18,2% случаев наблюдалось замедление реполяризации левого желудочка, проявлявшееся на ЭКГ удлинением QT, Ассоциированное течение ИКБ и КЭ выявлялось в 14,5% случаев боррелиозной инфекции. При микст-процессе наиболее частыми клиническими вариантами течения этих заболеваний является лихорадочная форма клещевого энцефалита и безэритемная форма боррелиоза. Этот клинический вариант течения микст-инфекции является неблагоприятным в отношении ИКБ, т.к. последний зачастую хронизуется, и антитела к боррелиям выявляются отсроченно.

Для боррелиозной инфекции, как в моноварианте, так и при сочетании с КЭ, характерен медленный антителогенез. Специфические антитела выявляются не ранее 2-3 недели заболевания. В первый месяц заболевания лишь в половине случаев удается подтвердить заболевание серологическими методами диагностики. При микст-инфекции IgM к боррелиям выявляются позднее, к 5-6 неделе от начала заболевания.

Подводя итог настоящему исследованию, отметим, что в 35-45 % случаев ошибки диагностики в остром периоде заболевания связаны с атипичным и бессимптомным течением боррелиоза, либо с отсутствием лабораторного подтверждения боррелиозной инфекции. Средние сроки до момента верификации боррелиозной инфекции при первоначальном ошибочной диагнозе составляют 2-3 недели при остром ИКБ. У 10-15 % больных правильный диагноз устанавливается на 2-3 месяце от начала заболевания. Хроническое течение ИКБ в 60-70 % случаев верифицируется в группе диспансерного учета у перенесших ИКБ и микст-инфекцию ИКБ+КЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. — Пермь: Урал-Пресс, 1998. — 136 с.
2. Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н. Клинические варианты иксодовых клещевых боррелиозов в остром периоде заболевания // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2003. — №4. — С. 3-7.
3. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплека Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области. — Томск, 2002. — 255 с.
4. Лукашова Л.В., Лелехин А.В., Жукова Н.Г. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика): Уч.-метод. пособие для врачей, ординаторов, интернов и студентов. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. — 74 с.
5. Лелехин А.В., Лукашова Л.В., Портнягина Е.В., Кошвец Е.С. Клинические аспекты ассоциированной инфекции — иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита // Проблемы клещевых и паразитарных заболеваний: Материалы круглого стола в рамках VI Российско-Итальянской научной конференции «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». — СПб., 2000. — С. 4-12.
6. Лобзин, Ю.В. Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) — СПб.: Фолиант, 2000. — 160 с.
7. Неврологические проявления хронического Лайм-боррелиоза / А.Л. Бондаренко, Н.Ю. Быстрых, О.Н. Любезнова и др. // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4. № 3. — С. 60-63.
8. Johnson R.C. Lyme Disease-past, present and future // Advances in Lyme Borreliosis Research. In: Proc. of the VI Intern. Conf. on Lyme Borreliosis. Ens. Cevenini R., Sambri V., and La Placa M. Bologna: Soc. Edit. Esculapio. — 1994. — P. 1-6.
9. Livesley M.A., Thompson I.P., Gern L., Nuttall P. Analysis of intraspecific variation in the fatty acid profiles of Borrelia burgdorferi // J. Gen. Microbiol. — 1993. — Vol. 139. — P 2197-2201.
10. Ravdin L.D., Hilton E., Primeau M., et al. Memory functioning in Lyme borreliosis // Clin. Psychiatry. — 1996. — Vol. 57, № 7. — P. 282-286.
11. Schutzer S.E., Coyle P.K., Belman A.L., et al. Sequestration of antibody to Borrelia burgdorferi in immune complexes in seronegative Lyme disease // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P. 312-315.

Адрес для переписки: тел. Миноранская Наталья Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета, +7-903-924-57-71, E-mail: bacinf@mail.ru

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОВАЛЕНКО А.Н., РАХМАНОВ М.И., ВОЛЖАНИН В.М. — 2008

ТЕРАПИЯ СОВРЕМЕННОГО БРЮШНОГО ТИФА

А.Н. Коваленко, М.И. Рахманов, В.М. Волжанин
(Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург)

Резюме. Изучена эффективность антибактериальной терапии брюшного тифа во время эпидемических вспышек в организованных коллективах. Выделенные от больных культуры возбудителя обладали разноплановой резистентностью к антимикробным препаратам, в том числе — сниженной чувствительностью к фторхинолонам. Результаты фармако-клинического анализа свидетельствуют, что наиболее действенной в настоящее время является этиотропная терапия брюшного тифа цефтриаксоном, фторхинолоны утрачивают свою былую роль. В комплексной терапии брюшного тифа успешно апробирована цитокиноterapia рекомбинантным интерлейкином-2.

Ключевые слова: брюшной тиф, резистентный возбудитель, антибактериальная терапия.

ТHERAPY OF CONTEMPORARY TYPHOID FEVER

A.N. Kovalenko, M.I. Rakhmanov, V.M. Volzhanin
(Military-Medical Academy, St. Petersburg, Russia)

Summary. The effectiveness of antibacterial therapy for typhoid fever during the epidemic outbreaks in organized communities has been studied. Isolates of *S. Typhi* taken from patients had diverse susceptibility to antibacterial agents, including reduced susceptibility to fluoroquinolones. The results of clinical and pharmacological studies show that at present the most effective therapy is using ceftriaxone, fluoroquinolones seem to lose their previous position. In the complex therapy for typhoid fever cytotkinotherapy with recombinant interleukin-2 was successfully tested.

Key words: typhoid fever, reduced susceptibility to fluoroquinolones, antimicrobial therapy.

Актуальность брюшного тифа в Российской Федерации в настоящее время определяется сохранением спорадической заболеваемости, а также периодическим возникновением эпидемических вспышек, иногда с десятками заболевших. Вовлечение в эпидемический процесс лиц из социально дезадаптированных групп населения, а также трудовых мигрантов из эндемичного по брюшному тифу региона Средней Азии, попытки самолечения, поздние обращаемость и госпитализация этих больных, наряду с повсеместным распространением резистентных к традиционно применяемым для лечения антимикробных препаратам, являются причинами тяжелого течения заболевания, в ряде случаев с развитием неблагоприятного исхода. Широкое распространение штаммов возбудителя, приобретших устойчивость к левомицетину, ампициллину и ко-тримоксазолу, практически исключило эти препараты из терапии брюшного тифа. С середины 1990-х годов накоплен успешный опыт применения фторхинолонов для лечения брюшного тифа [1; 2]. Однако бесконтрольное применение фторхинолонов для терапии различных инфекционных заболеваний закономерно привело к появлению резистентности и к этой группе антимикробных препаратов. Имеются тревожные сообщения из эндемичных регионов о брюшном тифе, вызванном возбудителем со сниженной чувствительностью к фторхинолонам [3, 4].

Наличие проблемы полирезистентности возбудителя брюшного тифа ко многим антибактериальным препаратам создает предпосылки для поиска иных путей терапии, в частности воздействия на иммунопатогенетическую сторону инфекционного процесса, стимуляцию защитных сил организма. К настоящему времени накоплен значительный опыт применения различных препаратов с целью стимуляции иммунитета у больных брюшным тифом: препараты тимуса, индукторы интерферона и др. [5, 6]. Наряду с этим имеются патогенетическое обоснование и опыт успешного использования рекомбинантного интерлейкина-2 при тяжелых генерализованных процессах (сепсисе) [7].

Целью данной работы является анализ эффективности антибактериальной терапии брюшного тифа современными антимикробными препаратами, а также оценка эффективности иммунотерапии тяжелых

форм заболевания с применением рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин, ООО «Биотех», Санкт-Петербург).

Материалы и методы

Изучена эффективность этиотропной терапии больных брюшным тифом антимикробными препаратами различных фармакологических групп. Исследование осуществлено во время массового заболевания в организованных коллективах. Первую группу в количестве 105 человек составили молодые мужчины во время эпидемической вспышки в одной из стран Средней Азии в 2001 г.

Во вторую группу вошли результаты лечения 127 пациентов из организованного коллектива, заболевших брюшным тифом во время эпидемической вспышки осенью 2006 г. [8]. Все больные были молодыми мужчинами, средний возраст 17,6 лет, практически без сопутствующих хронических заболеваний. В исследование были включены только больные со 100%-ным бактериологическим подтверждением диагноза. Этиотропная терапия проводилась у 40 человек цефтриаксоном (роцефин) по 2 г в сутки внутримышечно при лёгком течении заболевания (10 человек), и по 4 г в сутки — при среднетяжёлом и тяжёлом течении болезни (30 пациентов). Еще 37 больных получали ципрофлоксацин (ципробай) по 0,5 г два раза в сутки внутрь при лёгком и по 0,7 г дважды в день (0,5 г внутрь и 0,2 г в виде внутривенной инфузии) при среднетяжёлом течении инфекции. У 40 больных этиотропная терапия проводилась сочетанным применением ципрофлоксацина — по 0,5 г два раза в сутки с цефотаксимом (2 г в сутки внутримышечно).

Клиническая эффективность антимикробных препаратов оценивалась по продолжительности различных симптомов брюшного тифа: лихорадка, интоксикация (головная боль, слабость, нарушение аппетита), поражение органов брюшной полости (метеоризм, послабление стула или запор); по частоте рецидивов и результатам контрольных бактериологических исследований в период реконвалесценции. У всех больных учитывался характер и сроки нормализации лабораторных показателей исследования гемограмм.

Сравнительная эффективность терапии брюшного тифа цефтриаксоном, ципрофлоксацином и левомицетином

Симптомы	Продолжительность симптомов, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$		
	цефтриаксон (n=34)	ципрофлоксацин (n=27)	левомицетин (n=21)
Лихорадка	5,8±1,4	7,9±1,8*	11,2±1,6**
Общая слабость	7,9±1,6	9,7±1,9*	11,8±2,3**
Головная боль	6,3±1,8	7,8±1,6*	9,1±1,7**
Нарушение аппетита	6,0±1,5	8,0±1,4*	10,2±1,9**
Нарушение сна	5,5±1,5	7,3±1,5*	8,2±1,4**
Заторженность	3,4±0,9	4,5±1,0*	4,9±1,4**
Относительная брадикардия	6,5±1,7	7,4±1,5*	8,6±1,5**
Артериальная гипотензия	6,4±1,7	7,6±1,5*	9,4±1,8**
Глухость сердечных тонов	6,6±1,8	8,3±1,7*	10,2±2,3**
Утолщение и обложенность языка	8,9±1,9	10,0±2,1*	12,1±2,1**
Терминальный илеит	7,3±1,3	10,0±1,8*	12,4±2,1**
Увеличение печени	10,0±2,0	13,9±2,4*	16,9±2,5**
Увеличение селезенки	8,8±1,8	12,9±2,0*	14,9±2,1**

Примечание* — $p_{1,2} < 0,05$; ** — $p_{1,3} < 0,05$.

Статистическая обработка материалов выполнена в программе Statistica V.6.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Клинические проявления брюшного тифа характеризовались ярким проявлением основных симптомов заболевания, в особенности при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания, которые составляли большинство в обеих наблюдаемых группах больных. При изучении антибиотикограммы выделенных от больных культур *S. typhi* в I группе была установлена полная резистентность к левомицетину, ампициллину, ко-тримоксазолу, гентамицину и в 32% — к ципрофлоксацину. При этом сохранялась чувствительность к цефалоспорином III поколения цефтриаксону и цефотаксиму.

Культуры, выделенные от больных брюшным тифом в октябре 2006 г., оказались идентичны по совокупности изученных культурально-морфологических, серологических, биохимических, биологических и генетических свойств и были отнесены к одному штамму возбудителя брюшного тифа. При определении чувствительности к антибиотикам диско-диффузионным методом выделенные культуры были чувствительны к левомицетину, тетрациклину, ампициллину, меропенему, цефтриаксону, цефтазидиму, цефепиму. Дополнительно выделенные штаммы были протестированы к налидиксовой кислоте. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) всех испытываемых штаммов была 256 мкг/мл, что расценено как высокий уровень устойчивости к налидиксовой кислоте (чувствительные штаммы — до 16 мкг/мл, устойчивые — выше 32 мкг/мл) [9]. Полученные результаты, в соответствии с имеющимися данными других исследователей [3, 4], позволили трактовать результаты как наличие у конкретного возбудителя устойчивости к фторхинолонам. Следует уточнить, что определение чувствительности к налидиксовой кислоте, так же как и к цефалоспорином III поколения у больных I группы, было выполнено дополнительно в ходе лечения больных из-за возникших сомнений в клинической эффективности применения на тот момент antimicrobных препаратов.

Лечение больных осуществлялось в соответствии с действующими рекомендациями [10]. В I группе этиотропная терапия была начата левомицетином у 30 больных. При этом у части

Таблица 1

больных на фоне проводимого лечения наблюдался постепенный клинический эффект проявляющийся уменьшением общей интоксикации, лихорадки, гепатоспленомегалии и т.п., но у большинства основные клинические симптомы заболевания сохранялись на максимальном уровне в течение 4-6 дней. У этих больных была постоянная лихорадка в пределах 38,5-40,5°C, уменьшалась масса тела (на 0,5-1 кг за сутки). В связи с этим в виду явной неэффективности левомицетина у 19 пациентов была произведена вынужденная замена антибиотика на ципрофлоксацин, а новым госпитализированным больным назначался ципрофлоксацин с поступлением.

Применение ципрофлоксацина оказалось более эффективным — через 3-4 суток лечения проявления интоксикации начинали уменьшаться, лихорадка снижаться, и к концу недели терапии у большинства больных, получавших ципрофлоксацин, температура тела нормализовалась. Однако у 25% больных, получавших ципрофлоксацин, существенных изменений в клинических проявлениях заболевания не происходило. К этому времени были получены и проанализированы результаты тестирования к антибиотикам выделенных от больных культур *S. typhi*. Тяжелое и осложненное течение заболевания у ряда больных, а также наступивший летальный исход у одного из них (в послеоперационном периоде после перфорации язв кишечника), наряду со сниженной эффективностью терапии левомицетином и ципрофлоксацином послужили основанием для замены фторхинолона в случаях отсутствия клинического эффекта. Для этиотропной терапии у 34 больных был применен цефтриаксон (роцефин) по 2 г/сут парентерально. Препарат назначался до полного исчезновения лихорадки плюс еще 1-2 суток. Результаты эффективности проводимой антибактериальной терапии в виде среднестатистических показателей продолжительности симптомов заболевания представлены в табл. 1.

В период эпидемической вспышки брюшного тифа в организованном коллективе осенью 2006 г. этиотропная терапия с момента установления диагноза у первых заболевших проводилась с учетом опыта лечения больных I группы, а также данных антибиотикограммы выделенных культур *S. typhi* (табл. 2).

Субъективные и объективные проявления брюшного тифа у больных, получавших цефтриаксон, наблюдались достоверно более короткое время, чем у

Таблица 2

Сравнительная эффективность антибактериальной терапии брюшного тифа цефтриаксоном, ципрофлоксацином и цефотаксимом

Симптомы	Средняя продолжительность, $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$		
	цефтриаксон (n=40)	ципрофлоксацин (n=37)	ципрофлоксацим + цефотаксим (n=40)
Лихорадка	3,9±1,0	8,2±0,8*	7,6±1,2**
Общая слабость	6,5±1,3	12,6±1,3*	12,5±1,3**
Головная боль	4,2±0,8	7,8±1,1*	7,7±1,1**
Нарушение аппетита	4,0±1,0	5,2±1,0*	5,1±0,9**
Нарушение сна	3,0±0,7	4,6±0,9*	4,2±0,6**
Заторженность	1,9±0,1	3,9±0,6*	3,6±0,6**
Относительная брадикардия	2,9±0,9	5,8±0,9*	5,5±0,8**
Артериальная гипотензия	4,9±1,0	6,9±0,8*	6,6±1,1**
Глухость сердечных тонов	4,1±0,8	5,9±1,3*	5,6±1,1**
«Тифозный язык»	5,9±0,9	7,0±1,1*	6,8±1,2**
Терминальный илеит	5,3±0,8	6,5±1,2*	6,1±1,1**
Гепатомегалия	7,3±1,1	9,5±1,4*	9,2±1,5**
Спленомегалия	6,4±0,8	8,2±1,1*	7,8±0,9**

Примечание: * — $p_{1,2} < 0,05$; ** — $p_{1,3} < 0,05$.

Таблица 3
Иммунный статус больных, получивших рекомбинантный интерлейкин-2, и не получивших препарат пациентов (контрольная группа)

	Показатель, $\bar{x} \pm m_x \bar{x} \pm m_x$	
	После терапии рекомбинантным интерлейкином-2, (n=23)	Контрольная группа, (n=19)
лейкоциты, абс. / мкл.	6213±180	4432±269*
лимфоциты, %	43,6±1,1	31,1±1,5*
лимфоциты, абс. / мкл.	2659,3±114,6	1365,4±107,2*
CD3+, %	65,5±1,2	55,6±1,0
CD3+, абс. / мкл.	1764,4±96,3	753±57,1
CD4+, %	42,3±0,8	33,3±0,9
CD4+, абс. / мкл.	1140,5±65	459,7±43,3
CD8+, %	23,3±1,1	22,3±1,4
CD8+, абс. / мкл.	623,8±39,7	293,9±23,6
иммунорегуляторный индекс CD4/CD8	1,9±0,1	1,7±0,2
CD20+, %	22,6±0,7	19,7±0,4
CD20+, абс. / мкл.	603,1±30,6	272,2±23,0
IgG, мг/мл	13,2±0,5	11,7±0,5
IgA, мг/мл	1,2±0,0	1,2±0,0
IgM, мг/мл	1,5±0,0	1,2±0,1

Примечание: * — $p_{1-2} < 0,05$.

больных, леченных с применением ципрофлоксацина или комбинацией ципрофлоксацина и цефотаксима. Эти различия в наибольшей мере касались лихорадки, симптомов интоксикации, симптомов поражения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, а также увеличения селезенки. Их продолжительность у больных, получивших цефтриаксон, была в 1,2-2 раза меньше, чем у лечившихся ципрофлоксацином или сочетанием последнего с цефотаксимом. Так, при использовании в терапии цефтриаксона снижение температуры тела до нормального уровня наблюдалось у большинства больных на 2-3-й день лечения, а у одной четверти — не позднее 5-го дня. При этом снижение температуры тела, как правило, наблюдалось по типу «лизиса» длительностью 2-3 дня. При терапии же ципрофлоксацином или комбинацией ципрофлоксацина с цефотаксимом температура тела начинала снижаться не ранее чем через 3-4 суток от начала антибактериальной терапии постепенно в течение 5-6 дней (табл.1-2).

Нормализация температуры тела сопровождалась улучшением самочувствия больных: общая слабость, головная боль, отсутствие аппетита и нарушение сна достоверно быстрее исчезали при лечении цефтриаксоном, чем при терапии ципрофлоксацином или комбинацией ципрофлоксацина и цефотаксима. Также при терапии больных цефтриаксоном у них не было выявлены осложнения, в то время как при лечении ципрофлоксацином — у 13,5% ($p < 0,05$); а на фоне приема фторхинолона и цефотаксима — у 5,0% ($p > 0,05$). Рецидивы заболевания были у 2,5% получивших цефтриаксон, 10,8% — ципрофлоксацин и 5,0% — леченных сочетанием ципрофлоксацина с цефотаксимом ($p > 0,05$). Длительность стационарного лечения больных, получивших цефтриаксон в среднем составила 25,5 суток, что достоверно меньше, чем при терапии ципрофлоксацином либо сочетанным применением данного фторхинолона с цефотаксимом, — 30,2 и 30,4 суток, соответственно, $p < 0,05$. При контрольном бактериологическом обследовании реконвалесцентов высея *S. typhi* был только у 7,5% больных, леченных ципрофлоксацином.

Таким образом, наиболее эффективным антибактериальным препаратом для лечения брюшного тифа в обеих изученных группах больных оказался цефтриаксон (роцефин). Сниженная чувствительность к ципрофлоксацину выделенных в 2006 г. культур возбудителя ставит под сомнение действующие рекомендации о фторхинолонах как препаратах выбора терапии брюшного тифа [11, 12, 13].

Наряду с изучением эффективности некоторых антибактериальных препаратов, была предпринята попытка ис-

пользования рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин) в комплексной терапии больных брюшным тифом. Апробирована схема включения ронколейкина в лечение у 23 пациентов в возрасте от 18 до 26 лет. У 15 из них была диагностирована тяжелая форма болезни, обусловленная в том числе предшествующей иммунокомпрометацией; у восьми больных был диагностирован брюшной тиф средней тяжести. В качестве контрольной группы служили сопоставимые по возрасту, тяжести заболевания и времени госпитализации в стационар 19 больных брюшным тифом, из которых у 9 больных была диагностирована тяжелая форма заболевания и у 10 пациентов — среднетяжелая.

Курс цитокинотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 состоял из двух внутривенных инфузий в дозе 0,5 мг, которые проводили с интервалом 48 часов. Препарат разводили в 400 мл стерильного физиологического раствора и вводили внутривенно капельно на протяжении 4-6 часов (согласно инструкции по использованию препарата). Необходимость применения цитокинотерапии определяли по клинико-лабораторным показателям — абсолютному количеству лимфоцитов менее $2,0 \times 10^9/л$ и/или относительному количеству лимфоцитов менее 21%. Включение ронколейкина в комплексное лечение больных со среднетяжелой и тяжелой формой брюшного тифа проводили на 2-й день от начала применения антибиотиков.

Клинические проявления брюшного тифа в группе больных, получивших в комплексной терапии рекомбинантный интерлейкин-2, купировались достоверно быстрее в сравнении с симптомами заболевания у больных, получивших только антибактериальный препарат (ципрофлоксацин). Так, нормализация температуры тела у этих больных была отмечена в среднем через 4,6 суток от начала применения ронколейкина (без ронколейкина — в среднем через 6,4 суток, $p < 0,05$).

Отчетливый иммунокорригирующий эффект в результате включения цитокинотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 в схему лечения больных брюшным тифом выявился при сравнении данных иммунного статуса больных, получивших рекомбинантный интерлейкин-2, и больных контрольной группы, не получивших препарат (табл. 3). Из данных, представленных в таблице, видно, что по окончании лечения имеются достоверные различия в показателях иммунного статуса в сравниваемых группах пациентов. Так, у пациентов, получивших курс лечения с включением цитокинотерапии, такие показатели иммунного статуса, как относительное и абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови, доли CD3+ и CD4+ клеток статистически достоверно выше аналогичных показателей иммунного статуса пациентов, не получивших рекомбинантного интерлейкина-2. Что касается CD20+ клеток, то при включении в терапию ронколейкина и этот показатель иммунного статуса был относительно выше в сравнении с пациентами группы контроля. Полученные данные позволяют реально рассматривать возможность применения рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в комплексной терапии при среднетяжелом и тяжелом течении брюшного тифа. Таким образом, по данным тестирования возбудителя брюшного тифа была выявлена сниженная чувствительность к фторхинолонам, что подтверждалось и уменьшением эффективности терапии больных брюшным тифом данными препаратами. В связи с этим фторхинолоны утратили 100%-ную эффективность в терапии брюшного тифа. Наиболее эффективным в нашем исследовании была антибактериальная терапия цефтриаксоном (2-4 г/сут в зависимости от тяжести заболевания). Представляется перспективным применение рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в комплексной терапии среднетяжелого и тяжелого брюшного тифа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюшной тиф, паратифы А и В. Указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах Российской Федерации. — М., 1999. — 76с.
2. Горячева Т., Ветошина Д. Пища для размышлений. // Известия. — 2006 — 17 октября.
3. Жолдошев С.Т. Некоторые клинико-иммунологические аспекты брюшного тифа и его лечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб.: 2003. — 21 с.
4. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. — СПб: Диалог, 2006. — 296 с.
5. Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Коваленко А.Н. Клиника, ранняя диагностика и лечение брюшного тифа у военнослужащих Российской Армии в Таджикистане. // Воен.-мед. журн. — 2001. — Т. 322, № 12. — С. 41-48.
6. Лучшев В.И., Бутова С.В., Корнилова И.И. Онухова М.П. Антибактериальная терапия брюшного тифа. // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2006. — № 4. — С. 57-62.
7. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.12.1890-04 / Минздрав России. — М.: 2004.
8. Опыт медицинского обеспечения войск в Афганистане 1979-1989 гг.: в 5 т. — Т.4: Внутренние болезни. Инфекционные болезни / Под ред. И.В. Синопальникова, К.С. Иванова, В.Г. Новоженова. — М.: 2004.
9. Bhan M.K., Bahl R., Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. — Lancet — 2005. — Vol. 366. — P. 749-762.
10. Chau T.T., Campbell J.L., Galindo C.M., et al. Antimicrobial Drug Resistance of *Salmonella enterica* Serovar Typhi in Asia and Molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroquinolones. — Antimicrob. Agents Chemother. — 2007. — 51. — P.4315-4323.
11. Kumar R., Gupta N.S. Multidrug-resistant typhoid fever. — Indian J. Pediatr. — 2007. — Vol.74. — P.39-42.
12. Pegues D.A., Ohl M.E., Miller S.I. *Salmonella* species, including *Salmonella* Typhi / Principles and practice of infectious diseases. Ed., G.L. Mandell, J.E. Bennet, R. Dolin. 6th ed. — New York, 2004. — P.2636-2654.
13. The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. — WHO. — Geneva, 2003.

Адрес для переписки: Коваленко Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии. тел: +79119268754; E-mail: ank561@mail.ru или dp84@c01.ru

© ПОПОВА Л.Д., ИВАНОВА С.Ф., ЧЕСНОКОВА М.Г. — 2008

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Л.Д. Попова, С.Ф. Иванова, М.Г. Чеснокова

(Омская областная клиническая больница; Омская государственная медицинская академия)

Резюме. Объектом исследования являлся биологический материал (раневое отделяемое, кровь, моча, содержимое респираторного тракта больных в отделениях реанимации за период 2005-2007 годы). Бактериологическим методом было выделено 2796 штаммов бактерий и грибов. Изучение микробного пейзажа НДП пациентов ОРИТ показало наиболее частую встречаемость микроорганизмов рода *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* а также дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Проведён анализ антибиотикорезистентности ведущих представителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ ГУЗОО ОКБ. Препаратами выбора в лечении инфекций, вызванных микроорганизмами рода *Pseudomonas spp.* могут быть защищенные цефалоспорины, цефалоспорины 3-4 поколения, карбапенемы. Аминогликозиды и карбоксипенициллины не являются препаратами выбора для лечения пациентов ОРИТ. Для лечения инфекций, этиологическим фактором которых являются представители рода *Enterococcus spp.* в нашем стационаре применимы аминогликозиды, карбапенемы и гликопептиды. Наименее активны пенициллины, макролиды, цефалоспорины 1 поколения. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* наиболее чувствительны к нистатину и клотримазолу, но применение этих антимикотиков в ОРИТ является проблемным, а использование системного антимикотика — флуконазола не эффективно. Поэтому необходим поиск других системных антимикотиков в качестве препаратов выбора для лечения пациентов ОРИТ.

Ключевые слова: возбудители, нозокомиальные инфекции, отделения реанимации и интенсивной терапии

NOSOCOMIAL INFECTION IN THE DEPARTMENT OF RESUSCITATION AND INTENSIVE THERAPY OF REGIONAL CLINICAL HOSPITAL

L.D. Popova, S.F. Ivanova, M.G. Chesnokova

(Omsk Regional Clinical Hospital; Omsk State Medical Academy, Russia)

Summary. Object of research was the biological material (separated wounds, blood, wetting, respiratory contents of a tract of the patients in the units of Resuscitation for the period 2005-2007 years). With a bacteriological method was allocated 2796 isolates of bacteria and fungi. The study of microbiological landscape of the patients in units of resuscitations and intensive therapy of regional clinical hospital has shown most often identification of microorganisms of a sort *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.* and also clinical isolates *Candida*. The analysis of antibiotic resistance of microorganisms of the conducting representatives of nosocomial infections in the patients in units of resuscitations and intensive therapy in regional clinical hospital is carried out. Preparations of a choice in treatment of infections caused by microorganisms of a sort *Pseudomonas spp.* can be protected zefalosporines, zefalosporines 3-4 generations, carbapenemes. Aminoglycosides and carboxipenemes are not preparations of a choice for treatment of the patients in units of resuscitation. For treatment of infections, pathogens which factor are the representatives of a sort *Enterococcus spp.* in our hospital are applied aminoglycosides, carbapenemes glycopeptides. Are least active penicillines, macrolydes, zefalosporines of 1 generation. Clinical isolates *Candida* are most sensitive to nystatine and clotrimazole, but the application of these antifungal therapy in units of resuscitation is problem, and use system antifungal azoles — fluconazole is not effective. Search of other system of antifungal therefore is necessary as preparations of a choice for treatment of the patients in units of resuscitation and intensive therapy regional clinical hospital.

Key words: activators, nosocomial infection, branch of reanimation and intensive therapy, epidemiology, morbidity.

Инфекции являются одной из важнейших проблем отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), они могут быть как основной причиной госпитализации пациентов в ОРИТ, так и осложнять течение других заболеваний. Инфекции являются важнейшим фактором,

определяющим прогноз в ОРИТ. Наиболее часто возбудители нозокомиальных инфекций встречаются у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии — новой экологической нише для микроорганизмов включая возбудителей гнойно-септической инфекции. Частота

инфекций в ОРИТ стационаров разных стран Европы колеблется от 7 до 32%, увеличиваясь до 48-79% у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Наиболее частыми и опасными среди них являются инфекции нижних дыхательных путей, летальность при которых в среднем составляет 33% (при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* — до 70%), а также интраабдоминальные инфекции. Распределение инфекций в ОРИТ отличается от других отделений. В отделениях общего профиля преобладают инфекции мочевыводящих путей и раневая инфекция, в то время как в ОРИТ наиболее частой является инфекция нижних дыхательных путей (45%), и прежде всего — пневмония (около 30%). Важной составляющей информационной подсистемы системы эпидемиологического надзора является характеристика популяций возбудителей, формирующих госпитальный микробиологический профиль стационара. В ОРИТ риск развития инфекционных осложнений у больных в 5-10 раз выше, чем у больных в отделениях общего профиля; инфекции в реанимации составляют 25% от всех госпитальных инфекций. Среди факторов, способствующих развитию инфекции в ОРИТ следует выделить: основное заболевание, тяжесть состояния больного, возраст, старше 60 лет, диагностические, лечебные инвазивные процедуры (интубация, ИВЛ, катетеризация мочевого пузыря, катетеризация центральных вен, длительность нахождения в ОРИТ, бессистемное или широкое профилактическое использование антибиотиков).

Источником инфекции является либо сам пациент (эндогенная инфекция в результате орофарингеальной колонизации или аспирации), либо экзогенный источник (дыхательная аппаратура, катетеры, медицинский персонал, другие больные). Проблема, связанная с нозокомиальными инфекциями — это приобретенная резистентность.

Основные отличия возбудителей нозокомиальных инфекций: возбудители нозокомиальных инфекций более резистентны к антибиотикам по сравнению с возбудителями внебольничных инфекций; сложность прогнозирования фенотипа резистентных культур, без знания локальной ситуации в стационаре и отделениях.

Цель работы — изучение микробного пейзажа возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ ГУЗО Омской областной клинической больницы.

Материалы и методы

Исследования проводились на базе отделений реанимации и интенсивной терапии ГУЗО ООКБ г. Омск. Объектом исследования являлся биологический материал (раневое отделяемое, кровь, моча, содержимое респираторного тракта) больных, находящихся на лечении в ОРИТ за период 2005-07 гг. Было обследовано 2045 пациентов ОРИТ за период времени 2005-07 гг., у которых симптомы инфекции развились более чем через 48 часов после поступления в ОРИТ.

Были выделены и подвергнуты бактериологическому исследованию 2796 штаммов грамотрицательных и грамположительных аэробных, факультативно-анаэробных микроорганизмов и грибов.

Идентификация микробиоты проводилась классическим бактериологическим методом согласно Приказу №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ», на бактериологическом анализаторе MICROTAX. Постановка чувствительности основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ ГУЗО Омской ОКБ к антибиотикам и антимикотикам проводилась по стандартной схеме диско-диффузным методом на среде АГВ.

Результаты и обсуждение

Нами установлено, что наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций в ОРИТ крупной

областной клинической больницы, являются грамотрицательные микроорганизмы рода *Pseudomonas spp.* (13,65%), *Enterobacter spp.* (7,52%), *E. coli* (6,12%), *Klebsiella spp.* (4,19%). Грамположительные микроорганизмы были представлены представителями рода *Enterococcus spp.* (12,83%), коагулазопозитивными стафилококками — *S. aureus* (3,9%). С каждым годом также возрастала высеваемость дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* и за исследуемые года составила 6,22% случаев.

Таблица 1

Ведущая микробиота в ОРИТ ГУЗО ОКБ за период 2005-07 гг.

№№ пп	Наименование микроорганизма	Количество, шт.	Удельный вес, %
1	<i>Pseudomonas spp.</i>	702	13,65
2	<i>Enterococcus spp.</i>	660	12,83
3	<i>Enterobacter spp.</i>	387	7,52
4	Дрожжеподобные грибы р. <i>Candida</i>	321	6,22
5	<i>E. coli</i>	315	6,12
6	<i>Klebsiella spp.</i>	216	4,19
7	<i>S. aureus</i>	195	3,79

В ОРИТ ГУЗО ОКБ за период 2005-2007 года основными возбудителями нозокомиальных инфекций являются неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы рода *Pseudomonas spp.* и грампозитивные микроорганизмы рода *Enterococcus spp.* Отличительной особенностью микробного пейзажа является обязательное наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida* и их неуклонный рост из года в год. (табл. 1)

Pseudomonas spp. в госпитальной среде становятся чрезвычайно распространенными благодаря способности существовать во влажной среде, контаминировать растворы (в т.ч. и дезинфектанты), быстро колонизировать слизистые оболочки и кожные покровы пациентов. Значение псевдоманад для практики интенсивной терапии определяется тем, что кроме способности сохраняться и размножаться в госпитальной среде, эти микроорганизмы и прежде всего *P. aeruginosa* обладает многочисленными факторами вирулентности — специфическая адгезия, секреция фосфолипазы С, инактивация опсоинов, гидролизация сурфактанта легких, продуцируют капсульный полисахаридный альгинат (выявляется у пациентов на фоне муковисцедоза). Вследствии наличия у *P. aeruginosa* факторов вирулентности, инфекции, вызываемые этим микроорганизмом, потенциально более опасны, чем вызванные другими условно-патогенными микроорганизмами. Они развиваются у пациентов с ожогами, лейкозами, муковисцедозом, у находящихся на ИВЛ. Инфекция обычно локализуется в местах застоя и скопления жидкости: в трахеостомах, нижних отделах легких, постоянных катетерах мочевого пузыря, мокнувших ранах и др. Актуальной является проблема колонизации *P. aeruginosa* сосудистых катетеров.

Энтерококки входят в состав нормальной микробиоты кишечника человека. Вместе с тем энтерококки достаточно часто выделяют из клинического материала при различных патологических состояниях. Основными нозологическими формами, при которых выделяют энтерококки, являются инфекции мочевыводящих путей, затем следуют раневые и интраабдоминальные инфекции, далее — ангиогенные инфекции. Однако более убедительно роль энтерококков показана при эндокардитах. В течении многих лет энтерококки рассматривались как клинически мало значимые, пересмотру оценки патогенетической роли энтерококков способствовало обнаружение у них факторов вирулентности. Наиболее изученным среди них является цитолизин. К факторам вирулентности энтерококков относят так же желатиназу и способность к адгезии. Основным аргументом в пользу их патогенетической роли является высокая частота обнаружения у штаммов, выделенных при инфекционных процессах, нежели у штаммов выделенных из кишечника здоровых лиц.

Чувствительность микроорганизмов рода *Pseudomonas spp.* к основному спектру антибиотиков, применяемых в ОРИТ ГУЗОООКБ за 2005-2007 года

№ п.п.	Полимиксин	Цефоперазон/ сульбактам	Имипенем	Меропинем	Цефоперазон	Цефепим	Ципрофлоксацин	Гентамицин	Амикацин	Цефтазидим клавуланат	Тобрамицин	Карбенициллин
Удельный вес	95,0%	76,0%	72,0%	71,0%	64,0%	51,0%	43,0%	31,0%	27,0%	25,0%	21,0%	11,0%

Последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом грибковых инфекции. Дрожжевые и плесневые грибы входят в число десяти наиболее часто выявляемых патогенов в клиниках, а в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) занимают пятое место, составляя 17,1%. Около 7% лихорадок неясного генеза в стационаре и до 50% в онкогематологии обусловлены грибами. У хирургических больных и находящихся в критических состояниях основную этиологическую значимость имеют представители рода *Candida* — 85,6% по данным национального комитета по контролю за внутрибольничными инфекциями США.

этих антимикотиков в ОРИТ является проблемным, а использование системного антимикотика — флуконазола не эффективно. Поэтому необходим поиск других системных антимикотиков в качестве препаратов выбора для лечения пациентов ОРИТ.

Таким образом, наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций в ОРИТ ГУЗОО ОКБ за период 2005-2007 годов являются представители родов *Pseudomonas spp.* и *Enterococcus spp.* Отличительной особенностью микробного пейзажа является обязательное наличие наряду с бактериальными возбудителями, дрожжеподобных грибов рода *Candida* и их неуклонный

Чувствительность микроорганизмов рода *Enterococcus spp.* к основному спектру антибиотиков, применяемых в ОРИТ ГУЗОО ОКБ за 2005-2007 года

№ п.п.	Ванкомицин	Рифампицин	Меропинем	Гентамицин	Цефазолин	Моксифлоксацин	Рокситромицин	Амикацин	Эритромицин	Бензилпенициллин
Удельный вес	100,0%	66,0%	53,0%	50,0%	40,0%	38,0%	37,0%	33,0%	29,0%	6,0%

Одной из основных задач клинической микробиологии является наряду с идентификацией и доказательством этиологической значимости, выделенного микроорганизма является определение чувствительности к антибиотикам и антимикотикам. Основная проблема это развитие резистентности в стационаре. Селекция резистентности происходит в процессе антибиотикотерапии. Наибольший уровень резистентности наблюдается в отделениях с более интенсивным использованием антибиотиков (ОРИТ). Резистентность развивается к любому антибактериальному препарату!

рост из года в год. Остается актуальной проблема приобретенной резистентности выделенных микроорганизмов. Препаратами выбора в лечении инфек-

ций, вызванных микроорганизмами рода *Pseudomonas spp.* могут быть защищенные цефалоспорины, цефалоспорины 3-4 поколения, карбапенемы. Аминогликозиды и карбоксипенициллины не являются препаратами выбора для лечения пациентов ОРИТ. Для лечения инфекций, этиологическим фактором которых являются представители рода *Enterococcus spp.* применимы аминогликозиды, карбапенемы и гликопептиды. Наименее активны пенициллины, макролиды, цефалоспорины 1 поколения. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* наиболее чувствительны к нистатину и клотримазолу.

Чувствительность дрожжеподобных грибов рода *Candida* к основному спектру антимикотиков, применяемых в ОРИТ ГУЗОООКБ за 2005-2007 года

Антимикотик	Нистатин	Клотримазол	Амфотерицин	Кетоконазол	Итраконазол	Флуконазол
Удельный вес	96,0%	52,0%	52,0%	48,0%	36,0%	28,0%

Микроорганизмы рода *Pseudomonas spp.*, выделенные из биологического материала пациентов ОРИТ ГУЗООО ОКБ проявляют наиболее высокую чувствительность к защищенным цефалоспорином, цефалоспорином 3-4 поколения, карбапенемам. Аминогликозиды и карбоксипенициллины не являются препаратами выбора для лечения пациентов ОРИТ.

Для лечения инфекций, этиологическим фактором которых являются представители рода *Enterococcus spp.* в наших условиях наиболее применимы аминогликозиды, карбапенемы и гликопептиды. Наименее активны пенициллины, макролиды, цефалоспорины 1 поколения.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* наиболее чувствительны к нистатину и клотримазолу, но применение

совместно с клиническими фармакологами необходима разработка программ антибиотикотерапии для конкретного пациента, отделения и стационара в целом, с учетом чувствительности бактерий и грибов к антибиотикам и антимикотикам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационное письмо. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ. — МАКМАХ, 1997. — 11с.
2. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. — М.: Бионика, 2003. — С. 208.
3. Яковлев С.В. Современные проблемы антибиотикорезистентности в стационаре: что должен знать клиницист. // Материалы лекции школы «Рациональной антибактериальной терапии». М.: Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. 2007 год.
4. Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. и др. Практические аспекты современной клинической микробиологии. — Тверь: Триада, 2004. — 312с.
5. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей — М.: Боррес, 2002. — 436 с.

Адрес для переписки: Попова Лариса Дмитриевна — заведующая лабораторией клинической микробиологии. Тел. (3812) 359313; e-mail: ldpor@mail.ru

ОПИСАНИЕ ПОДТВЕРЖДЕННОГО И ВЕРОЯТНЫХ СЛУЧАЕВ КРЫМСКОЙ— КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ В ТУРКЕСТАНСКОМ РАЙОНЕ ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ В 2007 ГОДУ*Р.А. Егембердиева, М.Б. Шерметова*(Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы;
Международный Казахско-Турецкий университет, г. Туркестан, Казахстан)

Резюме. Представлены сведения о случаях заболевания с острым началом, тяжелым течением, сопровождавшиеся высокой лихорадкой с геморрагическим синдромом. Описаны клинико-эпидемиологические признаки заболевания. Даны определения случаям Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Туркестанском районе Южно-Казахстанской области согласно «Стандартов в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации».

Ключевые слова: Крымская-Конго геморрагическая лихорадка, Туркестанский район, Южно-Казахстанская область.

DESCRIPTION OF PROVED AND PROBABLE CASES OF CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER IN THE TURKISTAN REGION, SOUTH KAZAKHSTAN IN 2007*R.A. Yegemberdiyeva, M.B. Shermetova*(Kazakh National Medical University named by S.D. Asfendiyarov, Almaty;
International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan)

Summary. A data concerning the cases with fast developing beginning stage and hard ongoing process, accompanying with high fever and hemorrhagic syndrome of the disease had been presented. The clinical-epidemiological features of the disease had been presented. It was given a definition for Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkistan region of South Kazakhstan. The definition was presented in accordance with the medical standards concerning mostly dangerous diseases fixed on the base of the cases registered.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, Turkistan region, South Kazakhstan.

Проблема Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) продолжает оставаться актуальной для ряда территорий, где сформировались природные очаги этой болезни [3]. Данное заболевание спорадически встречается во многих странах на юге Европы, в Азии, Африке, Крыму, Молдове, Казахстане и республиках Средней Азии [1].

Отмечено значительное увеличение случаев ККГЛ в последние годы на территории Республики Казахстан, что свидетельствует об активизации природных очагов этой инфекции. Отсутствие специфических средств лечения и профилактики болезни отягощает эпидемиологическую обстановку в очаге инфекции и является причиной высокой летальности. В отдельных очагах летальность составляет 30% и более [2]. Высокий процент летальности, по-видимому, обнаружен в связи с учетом только тяжелых форм заболевания и недостаточным выявлением других форм течения этой инфекции.

В Казахстане в целях совершенствования системы учета случаев инфекционных заболеваний, подлежащих регистрации в лечебно-профилактических организациях и организациях санитарно-эпидемиологической службы разработаны «Стандарты в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации» [4]. Настоящие стандарты включают в себя объективные и согласованные критерии, на основании которых медицинский работник должен принимать решение о наличии заболевания, подлежащего учету и регистрации. Стандарты классифицируют заболевания с различной степенью точности: 1) предположительный случай — постановка диагноза по клиническим признакам; 2) вероятный случай — постановка диагноза по предположительному случаю и дополнительным эпидемиологическим данным и/или положительным результатам вспомогательных (неспецифических) или предварительных лабораторных исследований; 3) подтвержденный случай — постановка диагноза по положительным результатам специфических лабораторных исследований, подтверждающих наличие текущей или недавно перенесенной инфекции.

Цель исследования: описать и дать определение случаям Крымской-Конго геморрагической лихорадки

в Туркестанском районе Южно-Казахстанской области согласно «Стандартов в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации».

Материалы и методы

Проведен клинический анализ 6 случаев заболевания по историям болезни. В одном случае диагноз «Крымская-Конго геморрагическая лихорадка», в четырех — «Энтеровирусная инфекция, тяжелое течение» и еще в одном — «Острый гастроэнтерит, тяжелое течение». Данные больные находились на лечении в Туркестанском районе Южно-Казахстанской области в 2007 году.

Результаты и обсуждение

В Южно-Казахстанской области в Туркестанском районе в июле 2007 года официально зарегистрирован 1 случай заболевания Крымской-Конго геморрагической лихорадки, закончившийся летальным исходом.

Больной Т., 19 лет, нигде не работал. Из эпидемиологического анамнеза: приблизительно 9-10 июля заметил присосавшегося клеща в области левой голени, голыми руками снял и раздавил клеща. Через 10 дней (19 июля) появились симптомы заболевания: повышение температуры тела, озноб, общая слабость, рвота. На 3 день болезни больной был госпитализирован в частную клинику с диагнозом «Хронический панкреатит, обострение». На 5 день болезни в связи с сохраняющейся высокой температурой тела, возникшим носовым кровотечением, гематомами в местах инъекций больной переведен в хирургическое отделение центральной городской больницы. На 6 день болезни переведен в инфекционное отделение с диагнозом «Крымская-Конго геморрагическая лихорадка?» с жалобами на повышение температуры тела, озноб, общую слабость, головную боль, тошноту, рвоту, боль в животе, жидкий стул черного цвета. Температура тела все дни была повышенной. За время нахождения в инфекционном отделении (6-7 день болезни) температура была в пределах 39° — 38,3° — 37,4° — 39°. Слабость, вялость, головная

боль сохранялись с первого дня. При объективном обследовании — кожа бледная, горячая на ощупь. Лицо, шея — гиперемированы. Дыхание частое, поверхностное, частота дыхательных движений 30 в 1 минуту. С 6 дня болезни аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, на 7 день болезни — влажные хрипы.

Сердечные тоны приглушены. Артериальное давление было в пределах 120 и 70 мм рт.ст. На 7 день болезни — АД снизилось до 90 и 60 мм рт.ст., отмечалась тахикардия — пульс 120 ударов в 1 минуту, слабого наполнения и напряжения. У больного развился инфекционно-токсический шок I-II степени, затем II-III степени.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: с 1 дня болезни аппетит снижен, с 6 дня — отсутствие аппетита. На протяжении всей болезни были тошнота, рвота. На 6 день больной указывал на чувство жжения в эпигастриальной области. При пальпации отмечалась болезненность по всему животу. Печень пальпировалась по краю реберной дуги. На 6-7 дни болезни был дегтеобразный жидкий стул. В эти же дни отмечалась моча темно-красного цвета.

Геморрагический синдром стал проявляться с 5 дня болезни в виде носового, десневого кровотечений, гематом в местах инъекций. На 6-7 дни болезни проявления геморрагического синдрома нарастают и достигают своего максимума: появилась петехиальная сыпь на коже грудной клетки, на 7 день сыпь стала обильной и распространилась по всему телу, носовое кровотечение было обильным, рвота в виде «кофейной гущи», стул дегтеобразный, слизистая ротовой поверхности покрыта запекшейся кровью, в углах рта кровянистые выделения, кровотечения в области подключичного катетера, из кишечника, моча в виде мясных помоев.

Со стороны ЦНС: на 7 день болезни вялость сменяется возбуждением, больной вскакивал с постели, неадекватный, буйный, отмечались бред, галлюцинации.

На 7 день болезни заболевание закончилось летальным исходом.

На 7 сутки болезни в периферической крови наблюдалось максимальное снижение эритроцитов до $2,8 \times 10^{12}$ /л., гемоглобина до 92 г/л, лейкоцитов до $3,2 \times 10^9$ /л., тромбоцитов до 20×10^9 /л.. На шестые сутки болезни обнаружены антитела Ig M методом ИФА.

Нами проанализированы также 5 историй болезни больных, у которых клинические симптомы были похожи на Крымскую-Конго геморрагическую лихорадку. Однако из-за отрицательных результатов ИФА на антитела IgM к вирусу ККГЛ четверым больным был выставлен диагноз «Энтеровирусная инфекция, тяжелое течение», одному — «Острый гастроэнтерит, тяжелое течение». У всех пятерых больных были осложнения в виде геморрагического диатеза, коагулопатии, тромбоцитопенической пурпуры, ДВС-синдрома. В одном случае заболевание закончилось летальным исходом, в остальных четырех случаях — наступило выздоровление.

Больные заболели в период с 18 июля по 12 августа 2007 года. Мужчин 3, женщин 2. Двое в возрасте 17-18 лет, двоим по 46 лет, одному 57 лет. По профессиональному составу среди больных были ЛОР-врач, начальник железнодорожной станции, студент колледжа, двое — не работали.

Из эпиданамнеза установлено: у одного укус клеща в область правого голеностопного сустава за 4 дня до развития болезни, один имел контакт с кровью вышеописанного больного ККГЛ за 5 дней до заболевания — делал тампонаду носа (ЛОР-врач), один больной был на отгоне, но укус клеща отрицает и у двух больных установить эпидемиологическую связь не удалось.

Больные поступали в инфекционное отделение в разные сроки болезни: на первый день болезни — 2 больных, на 4-5 дни — 2 больных, на 7 день — 1 больной. У всех заболевание началось с повышения температуры тела до 38° — 40° и выше, у троих температура сопровождалась ознобом и слабостью, у двоих из них

была головная боль и головокружение. Только у одного больного в первые сутки отмечались боли в животе и у другого больного — рвота, жидкий стул.

При объективном обследовании — кожа бледная (5 больных), горячая на ощупь (2 больных). Кожа лица и шеи гиперемирована (2), отмечались инъекция сосудов склер, гиперемия слизистой конъюнктивы и слизистой зева (4). У одного больного на слизистой мягкого и твердого неба выявлена петехиальная сыпь, у двоих — увеличенные и гиперемированные небные миндалины, гнойного налета не было. В одном случае в месте укуса клеща наблюдался первичный аффект в виде корочки размером 0,2-0,3 см. У четверых больных описана петехиальная сыпь на коже грудной клетки, спины, конечностей.

Геморрагический синдром наблюдался у всех пятерых больных. У одного больного незначительная петехиальная сыпь на теле появилась на второй день болезни. У остальных — на 4-6 дни болезни. В динамике сыпь количественно увеличивалась и распространялась по всему телу. В двух случаях были положительными симптом жгута и симптом щипка. В местах инъекций отмечались гематомы, которые начинали бледнеть на 8-14 дни болезни. У троих больных на 3-6 дни болезни возникло носовое кровотечение, длительностью у одного из них до 7 дней. В одном случае у больной начались в срок *mensis* и на 2-4 дни болезни обильные менструальные кровотечения сопровождалась обильными носовыми кровотечениями. У троих больных на 5-7 дни болезни отмечалось десневое кровотечение.

Со стороны легких: с первого дня болезни выслушивалось жесткое дыхание (1), на 5-6 дни болезни отмечалась одышка, частота дыхательных движений 29-30 в 1 минуту, выслушивались единичные сухие хрипы. У двух больных также на 6 день болезни была одышка, но дыхание было ослабленное. Один из них на 10 день болезни жаловался на боль в грудной клетке.

Сердечные тоны во всех случаях были приглушены, на 5-6 дни болезни — глухие (1). Артериальное давление было в пределах от 90 и 50 мм рт.ст. (в первые дни болезни) до 140 и 90 мм рт.ст. (5 день болезни). Отмечалась тахикардия — пульс 120 ударов в 1 минуту в 1-2 дни болезни у одного больного, у других 4 больных на 4-7 дни болезни пульс был в пределах 84-100 ударов в 1 минуту.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: с 1 дня болезни аппетит снижен во всех случаях, с 4-6 дня — отсутствие аппетита, тошнота (2), рвота (3). На 5-6 дни болезни была «кофейной гущей» (2), кратностью 1-5 раз в день; боль в животе на 4-9 дни болезни, чувство жжения в эпигастриальной области (1). При пальпации отмечалась болезненность в эпигастриальной области, по ходу кишечника в 3 случаях на 2-10 дни болезни. В одном случае на 5-6 дни болезни отмечалось вздутие живота, слабое участие живота в акте дыхания, выслушивалась ослабленная перистальтика кишечника. Печень пальпировалась по краю реберной дуги (3). В 4 случаях на 1-10 дни болезни был жидкий стул, в том числе на 5-8 дни — дегтеобразный. На 4-7 дни болезни отмечалась моча темно-красного цвета (3).

Со стороны ЦНС: с 1 дня болезни отмечались вялость, сонливость, подавленное настроение, больные отвечали на вопросы неохотно (3). Подобное состояние сохранялось до 4-8 дней болезни (2). В одном случае на 5-6 дни болезни вялость сменяется возбуждением, больной вскакивал с постели, мечется, неадекватный, буйный, у больного некоординированные движения. На 6 день болезни заболевание закончилось летальным исходом.

В периферической крови в случае с летальным исходом с 1 дня болезни отмечался лейкоцитоз ($11,8$ тыс.), в последующем количество лейкоцитов нормализовалось, но на 5-6 дни болезни вновь увеличилось до 12 тысяч.

На 4-6 сутки болезни наблюдалось снижение эритроцитов до $3,4-2,8 \times 10^{12}$ /л., гемоглобина до 105-95 г/л.

Снижение количества тромбоцитов стало отмечаться на 3 день болезни до 85 тыс. и на 6 день болезни достигло 10 тысяч. С 1 дня болезни отмечались признаки гиперкоагуляции: время свертывания составляло 2-3 минуты. С 4 дня — гипокоагуляция: время свертывания 9 минут. В общем анализе мочи на 6-7 дни болезни определялись белок, лейкоциты, эритроциты.

Таким образом, согласно «Стандартов в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистра-

ции» первый случай расценивается как подтвержденный случай ККГЛ. В отношении 5 последних случаев диагноз нужно расценить, как «Вероятный случай Крымской-Конго геморрагической лихорадки», так как у данных больных было острое тяжелое заболевание, сопровождавшееся высокой лихорадкой с геморрагическим синдромом и имелся соответствующий эпидемиологический анамнез, т.е. укусы клеща, контакт с кровью больного ККГЛ, проживание на территории природно-очага ККГЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристова В.А., Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю., Львов Д.К. Экология вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки и особенности ее клиники на территории России и сопредельных стран. // *Вопр. вирусол.* — 2001. — № 4. — С. 7-15.

2. Дурумбетов Е.Е. Эпидемиологическая характеристика Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Республике Казахстан и разработка основ эпидемиологического надзора за ней: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Алматы, 2001.

3. Онищенко Г.Г., Москвитина Э.А., Водяницкая С.Ю. Крымская геморрагическая лихорадка: эпидемиологические типы заболеваемости. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2005. — №4 (прил.). — С. 17-23.

4. Приказ Минздрава Республики Казахстан №623 от 15.12.2006. «Стандарты в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации».

Адрес для переписки: Егембердиева Равиля Айтмагамбетовна, к.м.н., доцент, докторант кафедры инфекционных и тропических болезней Казахского Национального медицинского университета Телефон: 8(727) 384-89-79; e-mail: regemberdieva@rambler.ru

© ТИКУНОВ А.Ю., ЖИРАКОВСКАЯ Е.В., БОДНЕВ С.А., ЮН Т.Э., КЛЕМШЕВА В.В., НИКИФОРОВА Н.А., КОРСАКОВА Т.Г., ТИКУНОВА Н.В. — 2008

ИССЛЕДОВАНИЕ АСТРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В Г. НОВОСИБИРСКЕ В 2006 ГОДУ

А.Ю. Тикуннов, Е.В. Жираковская, С.А. Боднев, Т.Э. Юн, В.В. Клемешева,
Н.А. Никифорова, Т.Г. Корсакова, Н.В. Тикуннова

(ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, п. Кольцово, Новосибирская область; Новосибирский государственный университет; Детская городская клиническая больница №3, г. Новосибирск)

Резюме. В период с января по декабрь 2006 г. на присутствие астровирусов было исследовано 1007 образцов фекалий детей раннего возраста с диагнозом острая кишечная инфекция, госпитализированных в Детскую городскую клиническую больницу №3 г. Новосибирска. Показано, что астровирусы выявлялись в 8% (81/1007) образцов, причем в виде моноинфекции лишь менее чем в 40% (31/81) случаев всех астровирусных инфекций. В остальных пробах астровирусы встречались в сочетании с ротавирусами, норовирусами, аденовирусами и энтеропатогенными бактериями. Астровирусы регистрировались в течение всего года, однако сезонности этой инфекции выявить не удалось. В основном случаи астровирусной инфекции были выявлены у детей до 18 месяцев (98%).

Ключевые слова: астровирусная инфекция, дети, Новосибирск.

RESEARCH OF ASTROVIRAL INFECTION AMONG CHILDREN OF EARLY AGE IN NOVOSIBIRSK, 2006

A. Y. Tikunov, E. V. Zhirakovskaya, S. A. Bodnev, T. E. Yun, V. V. Klemesheva, N. A. Nikiforova, T. G. Korsakova, N. V. Tikunova
(FSRI SRC VB "VECTOR", Koltsovo, Novosibirsk region; Novosibirsk State University, Municipal Children's Clinical Hospital №3, Novosibirsk, Russia)

Summary. In the period from January to December 2006, 1007 samples were tested for the presence of Astroviruses in stool from children of early age with acute enteric infection, hospitalized to Municipal Children's Clinical Hospital №3 of Novosibirsk city. It was shown, that Astroviruses were detected in 8% (81/1007) of stool samples, and less than 40% of them were found as mono-infection. All other Astroviruses were detected in mixture with Rotaviruses, Noroviruses, Adenoviruses and enteric bacteria pathogens. Astroviruses were detected all year round, but no seasonality for this infection was found. The majority of astroviral infection cases were found in infants under 18 months old (98%).

Key words: astroviral infection, children, Novosibirsk.

Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одной из важных проблем здравоохранения как в развивающихся, так и в развитых странах. ОКИ могут быть вызваны патогенными и условно-патогенными бактериями, простейшими и вирусами. Особое значение ОКИ имеют у детей раннего возраста, у которых в связи с незрелостью системы гомеостаза наиболее часто возникают состояния, угрожающие жизни. По данным ВОЗ в мире регистрируется ежегодно около 700 миллионов случаев ОКИ и ежегодно смертность, ассоциированная с гастроэнтеритами, составляет более 3-х млн. [1]. Астровирусы по данным зарубежных исследователей являются второй по значимости причиной вспышек ОКИ в таких регионах, как Юго-Восточная Азия, Северная и Латинская Америка. Определенный вклад они вносят и в спорадическую заболеваемость [2, 3].

Семейство *Astroviridae* включает два рода. В род *Mamastrovirus* входят все астровирусы млекопитающих: в частности, астровирусы человека восьми серотипов (НАастV-1 — НАастV-8), род *Avastroviruses* содержит все известные астровирусы птиц. Астровирусы у млекопитающих являются причиной острого гастроэнтерита, в то время как у птиц они вызывают широкий спектр заболеваний, включая энтериты, нефриты, гепатиты [4].

Астровирусы представляют собой мелкие икосаэдрические вирусы, 28-30 нм в диаметре, имеющие характерную звездчатую поверхность, видимую при электронной микроскопии. Геном астровирусов представлен одноцепочечной (+) РНК, размером от 6800 до 7200 нуклеотидов. Геномная РНК полиаденилована, содержит три открытые рамки трансляции: ORF1a и ORF1b кодируют неструктурные белки [5], ORF 2 кодирует предше-

ственик капсидного белка [3, 5]. В инфицированных клетках обнаружена субгеномная РНК размером 2,8 кб, которая содержит ORF2 и полиадениловый хвост.

Современные методы детекции и повышенное внимание к астровирусным инфекциям позволили охарактеризовать эпидемиологию этого заболевания. К настоящему времени в GenBank имеются полные нуклеотидные последовательности геномов первого, второго, четвертого и восьмого серотипов. В нашей стране молекулярно-эпидемиологические исследования астровирусов начаты лишь недавно [6]. В Новосибирске такие исследования начаты во ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» совместно с сотрудниками МУЗ Детская городская клиническая больница №3 г. Новосибирска с 2005 года и включают исследование этиологической значимости астровирусов в структуре ОКИ у детей раннего возраста и особенности астровирусной инфекции.

Цель данной работы — исследование этиологической значимости астровирусов в структуре ОКИ у детей раннего возраста в г. Новосибирске в 2006 г.

Материалы и методы

Материалом исследования служили пробы фекалий детей раннего возраста, находившихся на стационарном лечении в 3-ем инфекционном отделении МУЗ Детская городская клиническая больница №3 г. Новосибирска, с диагнозом острая кишечная инфекция (ОКИ). Образцы фекалий собирали сотрудники 3-го инфекционного отделения в одноразовые стерильные пластиковые контейнеры объемом 20–30 мл при поступлении пациентов в стационар и хранили при -20°C . Длительное хранение материала осуществляли при -70°C . Врачи отделения заполняли медицинские карты, данные из которых переносились в специально разработанную нами базу данных для дальнейшей статистической обработки.

Выделение РНК вирусов производили из фекалий, осветленных ФСБР-глицериновым буфером, методом аффинной сорбции с использованием набора для выделения «Рибосорб» («Интерлабсервис», Россия). Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора реагентов «Реверта» («Интерлабсервис», Россия), со случайными гексамерными праймерами. Тестирование на наличие в пробах астровирусов проводили в одностадийной ПЦР с использованием набора реагентов «Амплиценс» («Интерлабсервис», Россия) на амплификаторе «Терцик» (НПО «ДНК-Технология»), согласно инструкции производителя.

Для анализа продуктов ПЦР использовали метод геле-электрофореза. Электрофорез проводили в 1,5% горизонтальном агарозном геле в буфере TBE (89 мМ Трис-НСI; 2мМ ЭДТА рН 8,0; 89мМ H_3BO_3). Для визуализации ДНК использовали бромистый этидий, который добавляли непосредственно в гель и в буфер в процессе их приготовления до конечной концентрации 0,5 мкг/мл.

Результаты и обсуждение

Исследование встречаемости астровирусов проводили на базе 3-го инфекционного отделения МУЗ Детская городская клиническая больница №3 г. Новосибирска. Группу обследованных составляли практически все дети до 3-х лет, госпитализированные с диагнозом ОКИ в третье инфекционное отделение этой больницы. Данное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» (IRB0001360).

Всего с января 2006 г. по декабрь 2006 г. включительно была собрана коллекция из 1007 образцов. Астровирусы были обнаружены в 81 пробе, что составило около 8% от общего числа образцов. Этот результат в целом согласуется с данными, полученными исследователями в других регионах мира [2, 3, 7].

Все собранные пробы параллельно исследовались с помощью ОТ-ПЦР на наличие ротавирусов и норовирусов, и методом ПЦР — на присутствие аденовирусов, и энтеропатогенных бактерий (*Shigella spp.*, *Salmonella*

spp., *Campilobacter*) (рис. 1). В целом, основными этиологическими агентами ОКИ у детей раннего возраста являлись ротавирусы и норовирусы. Вклад астровирусов в этиологию спорадических случаев заболеваний ОКИ в наблюдаемый период был не очень значителен.

Поскольку каждый образец тестировался на присутствие всех вышеперечисленных патогенов, мы смогли

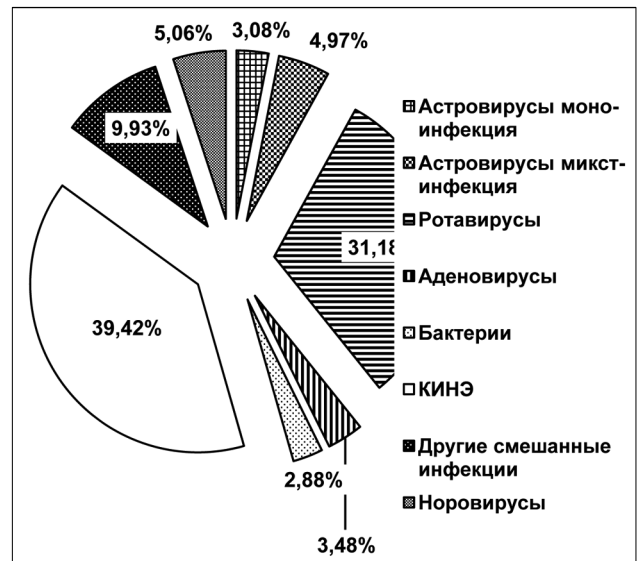


Рис. 1. Этиологическая структура острых кишечных инфекций в г. Новосибирске в 2006 г.

оценить встречаемость астровирусов в виде моноинфекций и инфекций сочетанной этиологии (так называемые, микст-инфекции). В 2006 г. в виде моноинфекции астровирусы встречались лишь чуть более, чем в 38% случаев (31/81); менее чем в 62% астровирусы были зарегистрированы в инфекциях сочетанной этиологии, при этом микст-инфекции с другими вирусами, вызывающими диарею, составили более 55,5% (45/81) от всех выявленных случаев астровирусов, микст-инфекции с бактериальными патогенами составили всего около 1% (1/81), почти в 5% (4/81) случаев встречались пробы, в которых обнаружилось астровирусы в сочетании, как с другими вирусами, так и с бактериями, вызывающими ОКИ (рис. 2).



Рис. 2. Встречаемость астровирусов в сочетании с другими патогенами, вызывающими острые кишечные инфекции в г. Новосибирске в 2006 г.

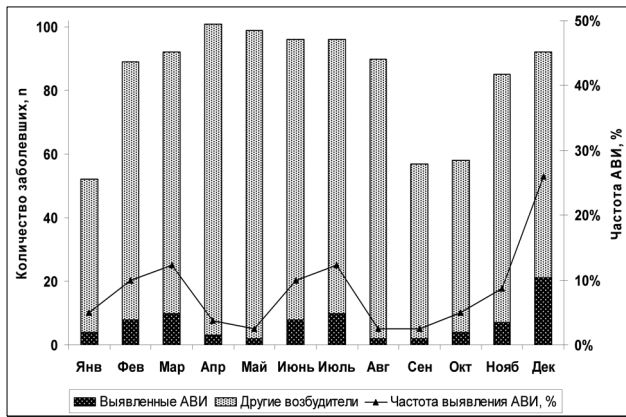


Рис. 3. Распределение случаев астровирусной инфекции (на гистограмме) и частота ее выявления (в %; график) у детей раннего возраста в г. Новосибирске в течение 2006 г.

Таким образом, за наблюдаемый период более, чем в 60% случаев астровирусы выявлялись в составе инфекции сочетанной этиологии. В исследованиях других авторов, при одновременной детекции астровирусов с рядом других энтеропатогенов, также отмечалось, что астровирусы как единственный энтеропатоген обнаруживались лишь в половине и менее случаев от подтвержденной астровирусной инфекции [2]. Вопрос о степени вклада каждого из агентов в течение и симптоматику болезни остаётся до конца невыясненным и требует дополнительных исследований.

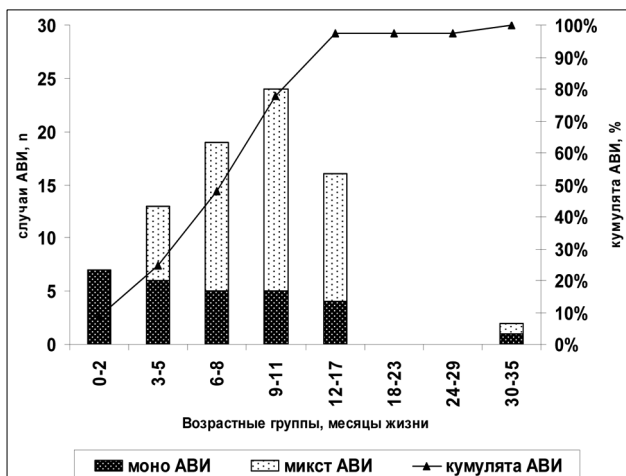


Рис. 4. Распределение пациентов по возрастным группам (месяцы жизни) с диагнозом ОКИ (число случаев; гистограмма) и накопленная частота выявления астровирусной инфекции (АВИ) у детей раннего возраста (в %; график) в 2006 г.

Исследование сезонности встречаемости астровирусов в пробах от больных детей показало, что астровирусы выявлялись в течение всего периода исследования (рис. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что в заболеваемости астровирусной инфекцией периодически наблюдались незначительные подъемы и спады,

с периодом 3-4 месяца. Исключение составил декабрь 2006 г., когда астровирусы были выявлены в 23% образцов, выйдя на второе место по встречаемости после норовирусов.

Следует отметить, что зимний сезон 2006-2007 гг. существенно отличался в плане этиологии ОКИ у детей раннего возраста в г. Новосибирске. Обычно основной причиной спорадических случаев острых диарей является ротавирус А (от 30 до 40%), вторыми по встречаемости являются норовирусы, преимущественно 2 генотипа [8]. Астровирусы по встречаемости в различные периоды обычно находятся на 3-5 местах. Зимой 2006—2007 гг. на первое место по встречаемости вышли норовирусы 2 генотипа, а астровирусы являлись второй этиологической причиной острых гастроэнтеритов у детей раннего возраста в г. Новосибирске. Возможным объяснением такому наблюдению является необычно теплая зима 2006-2007 гг.

Анализ возрастного распределения больных с астровирусной инфекцией показал, что большинство случаев этой инфекции выявлено у детей первого года жизни — 78%, при этом дети от 6 до 12 месяцев составили около 75% от всех детей с выявленной астровирусной инфекцией. У детей старше года встречаемость астровирусов была существенно ниже: в возрасте от года до 2-х лет — 20%, от 2-х до 3-х лет — всего 2,4%. Доля детей в возрасте до 3-х месяцев жизни среди детей с выявленной астровирусной инфекцией была также невысока — всего 8,6% (рис. 4).

Таким образом, число заболевших астровирусами постепенно растёт среди детей в возрасте до года, а затем падает. У детей старше 1,5 лет астровирусная инфекция встречается очень редко. Видимо, рост числа заболевших связан с тем, что примерно до 6 месяцев ребёнок находится под иммунной защитой материнских антител, а затем становится уязвимым для инфекции. Уменьшение числа заболевших детей старше полутора лет, вероятно связано с тем, что к этому возрасту почти все дети успевают переболеть астровирусной инфекцией и приобрести иммунитет. Характерно то, что число заболевших, у которых выявляются астровирусы, растёт за счет смешанных инфекций, в то время как моноинфекции, встречаются с такой же регулярностью, что по видимому связано с тем, что у нас циркулируют не столь вирулентные штаммы по сравнению с другими регионами.

Таким образом, из 1007 клинических проб от детей, госпитализированных в 3-е отделение Детской городской клинической больницы №3 с диагнозом острая кишечная инфекция с января по декабрь 2006 года, в 81 пробе (8,04%) были выявлены астровирусы. В 31-ой пробе (38%) астровирусы были выявлены в виде моноинфекции, в 50-ти пробах астровирусы были обнаружены в сочетании: с ротавирусами — 25 (31%), норовирусами — 9 (11%), аденовирусами — 2 (2%), бактериями ($n = 1$; 1%), а также, более чем с одним патогеном — 13 (16%). Сезонной зависимости встречаемости астровирусной инфекции в 2006 г. обнаружено не было. Основной возрастной группой, у которой выявлялись астровирусы, были дети первого года жизни — около 78% всех выявленных случаев астровирусной инфекции.

Работа была поддержана Международным научно-техническим центром, проект ITSC #2935p.

ЛИТЕРАТУРА

- Боднев С.А., Малеев В.В., Жираковская Е.В. и др. Этиологическая значимость ротавирусов, норовирусов и астровирусов в структуре острых кишечных инфекций у детей раннего возраста Новосибирска в период сезонного подъема заболеваемости // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, №1. — С. 61-64.
- Подколзин А.Т., Мухина А.А., Шипулин Г.А. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы // Инфекционные болезни. — 2004. — Т.2, №4. — С. 85-91.
- Bennet R., Hedlund K.O., Ehrnst A., Eriksson M. Nosocomial gastroenteritis in two infant wards over 26 months // Acta Paediatr. — 1995. — V. 84. — P. 667-671.
- Bhattacharya R., Sahoo G.C., Nayak M.K., et al. Molecular epidemiology of human astrovirus infections in Kolkata, India // Infection, Genetics and Evolution. — 2006. V.6. — P 425-435.
- Matsui S., Greenberg H. Astroviruses. // Knipe D. M., Howley P.M., et al. (Eds.), Fields Virology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. — 2001. — P. 875-893.
- Naficy A.B., Rao M.R., Holmes J.L., et al. Astrovirus diarrheal Egyptian children // J Infect Dis. — 2000. — V. 182. — P. 685-690.
- Willcocks M.M., Brown T.D.K., Madeley C.R., Carter M.J. The complete sequence of a human astrovirus // J Gen Virol. 1994. — V. 75. — P. 1785-1788.
- Wilhelmi I., Roman E., Sanchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. // Clin. Microbiol. Infect. 2003. V. 9. — P. 247-262.

Адрес для переписки: Тикунова Нина Викторовна — д.б.н., зав. лабораторией разработки средств экстренной профилактики ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (630559 Новосибирская область, пос. Кольцово). Телефон (383) 336-58-95 E-mail: tikunova@vector.nsc.ru

ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ

А.А. Умарова

(Институт иммунологии Академии Наук Республики Узбекистан, Ташкент)

Резюме. Нами изучено наличие маркеров вирусных гепатитов В и С у больных диффузными поражениями печени вирусной этиологии. Наши исследования показали, что среди больных хроническими вирусными гепатитами HBV выявлялся в 53,8% случаев, HCV в 46,2%. Среди больных ЦП вирусной этиологии HBV встречался в 54,4%, HCV у 33,8%, а микст-инфекция у 11,8% больных. Среди больных гепатоцеллюлярным раком HBV-инфекция наблюдалась у 63,1% больных, а HCV у 36,9%. Следовательно, исходя из факта, что гепатотропные вирусы являются основным фактором формирования гепатоцеллюлярного рака во всем мире, мы также предполагаем, что в Узбекистане основной причиной развития гепатоцеллюлярного рака является вирус гепатита В.

Ключевые слова: диффузные поражения печени, гепатоцеллюлярный рак, вирусологическая характеристика.

VIRUSOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE PATIENTS WITH DIFFUSE LESIONS OF LIVER AND HEPATOCELLULAR CANCER

А.А. Umarova

(Institute of Immunology of Sciences of Republic Uzbekistan, Tashkent)

Summary. There has been studied the virusological characteristic of the patients with diffuse lesions of liver and hepatocellular cancer. The presence of the markers of biral hepatitis B and C in the patients with diffuse lesions of liver of viral etiology has been studied. Our investigations showed that among the patients with chronic viral hepatitis HVB is revealed in 53,8% of cases, HCV — in 46,3% of cases. Among the patients with hepatocellular cancer HBN-infection was revealed in 63,1% of patients, HCV — in 36,9%. The conclusion is made that hepatotropic viruses are the main factor of forming hepatocellular cancer.

Key words: diffuse lesions of liver, hepatocellular cancer, virusological characteristic.

Из всего спектра гепатотропных вирусов наибольшее практическое значение имеют вирусы гепатитов В и С, способные вызывать хронический гепатит вплоть до развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1,9,10,11,12]. Во всем мире, частота выявления и клинические особенности хронических болезней печени, ассоциированы с HBV— и HCV-инфекциями [2,3,4,5]. По мере совершенствования методов исследования получены данные, свидетельствующие о возрастании частоты и значения патологических процессов, вызываемых вирусами гепатитов В и С. Установлено увеличение распространенности острых и хронических гепатитов В и С, включая циррозы печени, а также вирусозависимых гепатоцеллюлярных карцином [6,7,8]. Однако, несмотря на очевидные значительные успехи в изучении этих инфекций, ряд вопросов эпидемиологии, патогенеза, исходов вирусных заболеваний печени, связанных с гепатотропными вирусами, особенно в Узбекистане еще не достаточно хорошо раскрыты. Следует иметь в виду, что Узбекистан относится к странам с высоким уровнем инфицированности вирусными гепатитами В и С, в связи с этим изучение маркерного профиля вирусных гепатитов при диффузных поражениях печени, в том числе при гепатоцеллюлярной карциноме остается достаточно актуальной [9,10,14].

Целью данной работы явилась идентификация маркеров вирусных гепатитов В и С у больных диффузными поражениями печени.

Материалы и методы

Сбор материала и лабораторные исследования проводились с 2003 по 2008 гг. в рамках научно-исследовательских работ по грантам Ф-437 «Механизмы формирования иммунологической недостаточности в зависимости от молекулярно-генетической структуры вируса гепатита С у матерей и детей», №137-04 «Иммуногенетическая характеристика вируса гепатита С у больных с хроническим вирусным гепатитом С в динамике лечения интерферон-альфа», №2.1-04 «Ранняя иммуногенетическая диагностика злокачественных новообразований. Поиск новых отечественных иммунокорректоров», ФА-ФЗ-Т157 «Иммунопатогенетические механизмы формирования аутоиммунных состояний при внепеченочных проявлениях хронических вирусных гепатитов», в Городской клинической инфекционной больнице №1, а также амбулаторно. Продолжительность заболевания больных хроническими гепатитами В и С составила от 6 до 12 лет, диагноз был установлен врачами инфекционистами и гепатологами на основании результатов клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз был верифицирован на основании клинко-лабораторных данных (приказ МЗ РУз

№ 560 от 30.10.2000 г.). Нами были обследованы 156 больных хроническими вирусными гепатитами.

Также нами обследованы 68 больных с циррозом печени со средним возрастом $36,5 \pm 2,24$ лет. Сбор материала осуществлялся на базе Научного центра гастроэнтерологии МЗ РУз и Научного центра хирургии печени и желчевыводящих путей МЗ РУз. Диагноз цирроза печени был установлен на основании клинических и общепринятых лабораторно-инструментальных методов исследования. Больные циррозом печени находились в стационарных условиях с целью проведения симптоматической терапии.

Материалом для вирусологических исследований служила сыворотка периферической крови от 46 больных гепатоцеллюлярным раком, обследованных в Республиканском онкологическом научном центре МЗ РУз и городском онкологическом диспансере МЗ РУз за периоды с 2000 по 2004 гг. Из 46 больных гепатоцеллюлярным раком мужчины составили 34 (73,9%) и женщины 12 (26,1%). Средний возраст больных гепатоцеллюлярным раком составил $56,4 \pm 1,9$ лет.

Результаты и обсуждение

Из 156 больных хроническими вирусными гепатитами выявлены 82 больных хроническим вирусным гепатитом В и 74 больных хроническим вирусным гепатитом С, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Обследованные больные	Количество больных, чел.	Средний возраст, лет
Больные хроническим вирусным гепатитом В	82	$37,1 \pm 4,22$
Больные хроническим вирусным гепатитом С	74	$32,5 \pm 2,69$

Всем больные хроническим гепатитом В и С были с минимальной степенью активности. Лабораторные исследования выявили нормальный уровень общего билирубина и фракции билирубина в крови и умеренное повышение активности ферментов АЛТ и АСТ (АЛТ до 1,6 ммоль/л). При сборе анамнестических данных, больные жалоб не предъявляли или жалобы были минимальными (общая слабость, быстрая утомляемость, незначительная тяжесть в правом подреберье). Маркеры вирусных гепатитов В и С идентифицировали иммуноферментным методом и активность подтверждали полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в лаборатории имму-

Таблица 3

Вирусологическая характеристика больных ЦП

Больные ЦП	ЦП комп. формы	ЦП субкомп. и декомп. формы
HBV-позитивные	24 (57%)	13 (50%)
HCV-позитивные	12 (28,7%)	11 (42,3%)
HBV+HCV	6 (14,3%)	2 (7,7%)
Всего	42 (100%)	26 (100%)

ноцитоксинов и молекулярной диагностики в Институте иммунологии АН РУз. Из 82 больных хроническим вирусным гепатитом В репликативный тип течения хронического процесса выявлен у 32% больных, из 74 больных хроническим вирусным гепатитом С репликативный тип установлен у 28%. Остальным больным выставлен интергративный тип течения вирусных гепатитов.

Всего обследовано 68 больных циррозом печени. Больные циррозом печени жаловались на тяжесть в правом подреберье, диспепсические расстройства, выраженную слабость, похудание. У больных декомпенсированной формой выявлялся асцит в небольшом количестве. Лабораторные исследования больных показали наличие нарушений функций печени, выражающиеся в гипопротемии, диспротеинемии, незначительное повышение трансаминаз, подавление протромбинового индекса. С целью установления степени тяжести и прогноза состояния больных, была использована современная классификация по Чайлд-Пью. Все больные были разделены на следующие группы: компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная. Компенсированный цирроз печени был диагностирован у 42 больных, средний возраст которых составил 27,5±1,54 лет, суб- и декомпенсированный цирроз печени был установлен у 26 пациентов со средним возрастом 36,8±2,52 лет (табл.2). Маркеры вирусных гепатитов В и С идентифицировали иммуноферментным методом и подтверждали полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в лаборатории иммуноцитоксинов и молекулярной диагностики в Институте иммунологии АН РУз (зав. — д.м.н. Т.У. Арипова).

Таблица 2

Обследованный контингент больных циррозом печени

Показатели	Компенсированный ЦП	Суб- и декомпенсированный ЦП
Больные ЦП (n=68)	42 (100%)	26 (100%)
Из них мужчин, чел	30 (71,4%)	11 (42,3%)
Из них женщин, чел	12 (28,6%)	15 (57,7%)
Средний возраст, лет	27,5±1,54	36,8±2,52

Проведенные нами вирусологические исследования по выявлению маркеров вирусных гепатитов В и С у больных циррозами печени позволили выявить следующее. В группе больных циррозом печени компенсированной формы у 24 (57%) был выявлен гепатит В. У 12 (28,7%) этой же группы был выявлен вирус гепатита С. У 6 больных выявлена микст-инфекция, что составило 14,3%. Вирусологическая характеристика больных циррозом печени суб- и декомпенсированной формы показала наличие вируса гепатита В у 50% больных, гепатита С у 42,3%, а также выявлена микст-инфекция у 2 больных, т.е. у 7,7% (табл.3). В обеих группах больных циррозами печени наиболее часто выявлялся вирусный гепатит В. Очевидно, это связано с широкой распространенностью гепатита В в Узбекистане, который является эндемичным регионом по заболеваемости вирусными гепатитами.

Диагноз гепатоцеллюлярного рака был выставлен на основании клинико-лабораторных, инструментальных и патоморфологических методов исследования. Верификация диагноза проводилась цитологическим и гистологическими методами в отделении патоморфологии РОНЦ МЗ РУз

(зав. — к.м.н. В.А. Алиджановой). Для определения степени тяжести и распространенности болезни использована классификация по системе TNM, принятая Международным Противораковым Союзом в 1987 году и пересмотренная в 1997 году. В соответствии, с которой, больные находились на 3 и 4 стадиях заболевания. Все больные были первичными и находились на стационарном лечении в связи с первичным выявлением онкологического процесса. Маркеры вирусных гепатитов В и С идентифицировали ИФА-методом, подтверждали ПЦР с использованием коммерческих тест-систем (табл. 4).

Таблица 4

Вирусологическая характеристика больных гепатоцеллюлярным раком

Значения	HBV-позитивные	HCV-позитивные	Итого
Абс.	29	17	46
%	63,1	36,99	100

Все больные предъявляли жалобы на диспепсические расстройства: тошнота, рвота, дискомфорт в области живота, боли в эпигастриальной области. Больные гепатоцеллюлярным раком указывали на похудание. Также на нашем материале наблюдался асцит живота у 29,9%, слабость и общее недомогание наблюдалось у 92,5%, ухудшение аппетита у 83,4%, потеря массы тела у 81,5%, повышение температуры тела 37,1%, гепатомегалия у 78%, спленомегалия у 16% больных, желтуха у 17,9%, варикозное расширение вен пищевода у 24,2%, асимметрия живота у 31,9%, метастазы опухоли у 14,4%. Высокий уровень АФП (альфа-фетопротеина) в сыворотке крови — являющегося одним из достоверных диагностических признаков гепатоцеллюлярного рака, значительно был повышен у всех больных гепатоцеллюлярным раком.

Таким образом, проведенные нами исследования при различных вариантах диффузных поражений печени позволили выявить высокое число инфицирования гепатотропными вирусами В и С. Данные исследования оказались просто необходимыми для дальнейшего изучения этиопатогенеза, особенностей клинического течения, иммунологической реактивности и современных подходов к лечению с целью подавления репликации и элиминации гепатотропных вирусов. Важным остается тот факт, что среди выявленных гепатотропных вирусов, наиболее частой причиной инфицирования и формирования грозных последствий является вирус гепатита В. Высокая частота встречаемости вируса гепатита В наблюдалась, как среди больных хроническими гепатитами, циррозами печени и гепатоцеллюлярным раком. Однако, в последнее время с связи введением профилактических прививок против вируса гепатита В наблюдается снижение инфицированности вирусом В напротив того, что резко возрастает частота инфицирования вирусом гепатита С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апросина З.Г., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита В. // Архив патологии. — 2001. — № 2. — С. 58-62.
2. Ахмедова М.Д., Гулямов Д.Г., Файзуллаева Д.Б., Ахмедова Х.Ю. О лимфотропных свойствах HBV, HCV и HDV: значение для патогенеза, клиники и ИФА-диагностики хронических вирусных гепатитов. // Материалы международной конференции "Вирусные гепатиты: успехи и проблемы" // Журн. теоретич. и клин. медицины. — 2002. — № 2. — С. 6-10.
3. Готье С.В. Гепатоцеллюлярная карцинома. // Рос. журнал гастроэн., гепатол., колопроктол. — 1997. — №5. — С. 19-22.
4. Журавлев В.А., Агалакова В.И. Гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза печени. // Клиническая медицина. — 1996. — № 2. — С. 2-5.
5. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции // Рос. журн. гастроэн., гепатол., колопроктол. — 2002. — №2. — С.20-29.
6. Игнатова Т.М., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита С. // Архив патологии. — 2001. — № 3. — С. 54-57.
7. Карев В.Е., Цинзерлинг В.А., Комарова Д.В., Яковлев А.А. Связь хронического вирусного гепатита и гепатоцеллюлярного рака. // Вопросы онкологии. — 2000. — Т. 46. — №4. — С. 427-432.
8. Матвеев В.А., Савицкий Г.И., Кетиладзе Е.С. Исходы вирусного

гепатита В и состояние клеточного иммунитета. // Терапевтический архив. — 1987. — № 7. — С. 4-7.

9. Мусабаев И.К., Мусабаев Э.И., Атабеков Н.С. Книга — Гепатит С этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. — Ташкент, 2000. — С. 32.

10. Мусабаев И.К., Мусабаев Э.И. Дифференциальная диагностика вирусного гепатита А, В, С, Д, Е, G. — Ташкент: Изд-во им. Ибн Сино, 1999.

11. Ниязатов Б.И., Маткаримов Б.Д., Атабеков Н.С. К эпидемиологии вирусных гепатитов в Республике Узбекистан // Журн. теоретич. и клин. медицины. — 2001. — №4. — С.129-131.

12. Хазанов А.И., Излев А.С., Васильев А.П. Связь циррозов печени с инфицированностью вирусами гепатитов В и С. // Рос. журнал гастроэн., гепатол., колопроктол. — 1994. — №2. — С. 16-19.

13. Ходжаев Ш.Х. Научные основы прогноза заболеваемости вирусными гепатитами в Узбекистане // Истеъдод. — 1999. — №3(12). — С.14-16.

14. Хоронжевская-Муляр И.С., Мартынюк Г.А., Шахгильдин И.В. и др. Широкая инфицированность вирусами гепатитов различных групп населения Северо-Западной Украины. // ЖМЭИ. — 2000. — №5. — С. 35-38.

Адрес для переписки: зав. лаборатории иммуноцитоксинов Института иммунологии Академии Наук Республики Узбекистан, с.н.с., к.м.н. Умарова Адолат Абдурахимовна. Эл.почта: ismadolat@rambler.ru

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ С АКТИНОМИКОТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИЕЙ

Н.А. Агаева

(Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан)

Резюме. Изучено изменение концентрации провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-1 в сыворотке крови пациентов с хроническим тонзиллитом с представленной флорой в виде актиномицетов и микробных ассоциаций. Концентрация TNF- α и IL-1 изменяется меньше, чем в контрольных сыворотках.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, тонзиллиты с актиномикотической этиологией.

PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS WITH ACTINOMICOTIC ETIOLOGY

N.A. Agaeva

(Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)

Summary. The inconstant concentration of pneumonia cytokines TNF- α and IL-1 in the serum of patients with chronic tonsillitis with introduced actinomycetes and polymicrobiosis was studied. The concentration of TNF- α and IL-1 increased of all the checked patients less than in control in the serum.

Key words: proinflammatory cytokines, tonsillitis with actinomycotic etiology.

Хронический тонзиллит является одним из наиболее распространенных заболеваний ЛОР-органов у детей и взрослых [1]. В основе заболевания лежит инфекционно-аллергический компонент, сопровождающийся многообразными нарушениями иммунологической реактивности организма, причинами которого может быть эндогенная и экзогенная инфекция. Чаще всего инфекционной первопричиной служит бета-гемолитический стрептококк группы А, золотистые стафилококки и др. В этиологии хронического тонзиллита кроме этих микроорганизмов также играют роль некоторые грибы и актиномицеты.

Актиномицеты широко распространены в природе на растениях, злаках, в воздухе, в воде и почве. У человека они обитают в большом количестве в полости рта, не причиняя ему никакого вреда; однако при определенных, пока неизвестных условиях, они становятся потенциально патогенными и вызывают заболевание [2]. Заражение человека актиномицетами преимущественно происходит через полость рта, желудочно-кишечный тракт, приобретающими потенциально патогенные свойства. Актиномицеты могут поражать все ткани и органы человеческого и животного организма. При этом распространение актиномицетов по организму больного происходит по подкожной и подслизистой клетчаткам, по кровеносным и отчасти лимфатическим сосудам. Чаще всего встречается шейно-лицевой актиномикоз, актиномикоз легких и грудной стенки, брюшной полости, гениталий у женщин и т.д. А из микроаэрофильных актиномицетов — *Actinomyces viscosus*, *A. naeslundii*, *A. israelii* являются обычными обитателями полости рта.

Но патогенетическая роль актиномицетов в целом остается не ясной. Правомерно предположить, что защита организма от актиномикотических заболеваний в основном зависит от адекватных факторов естественной резистентности и специфического иммунитета. Обычно для полной защиты организма от инфекционного агента и, по всей вероятности, от актиномицетов, требуются сочетания защитных механизмов организма. Этот защитный механизм является клеточноопосредованным иммунным ответом. Однако при этом очищение организма от инфекционного агента происходит по-разному.

Клеточно-опосредованные иммунные ответы, также как гуморальные ответы и активация эффекторных клеток элиминировать инфекционного агента из организма, управляются и регулируются цитокинами.

Исследования цитокинов при патологических процессах, обусловленных актиномицетами, находятся в начальной стадии и являются все еще фрагментарными.

IL-1 в TNF- α являются двумя главными провоспалительными факторами цитокинов естественного, Т-клеточно-независимого иммунитета. Образование и высвобождение этих высокоактивных молекул обычно происходит кратковременно и жестко регулируется.

Среди цитокинов, выделяемых макрофагами под воздействием микробных компонентов, особая роль принадлежит TNF- α и IL-1. Высвобождаемые на ранней фазе иммунного ответа эти и другие медиаторы, имеют существенное значение. Они воздействуют на эндотелий кровеносных сосудов, который после этого начинает привлекать циркулирующие лейкоциты [4,5].

Поэтому целью настоящего исследования было изучение особенностей изменений содержания провоспалительных цитокинов — TNF- α и IL-1 при актиномикотических заболеваниях в зависимости от локализации патологического процесса, а точнее у больных с хроническим тонзиллитом.

Материалы и методы

В основную группу были включены 34 больных хроническим тонзиллитом от 7 до 40 лет. Контрольную группу составили 40 человек, практически здоровые лица соответствующего возраста.

Первоначально проведено микроскопическое исследование мазков, приготовленных из патологических материалов больных. Одновременно проводили бактериологическое изучение материалов, взятых у больных и контрольных лиц. Далее посев материала производили на крахмально-амиачном агаре, мясопептонном агаре (МПА), на среде Сабуро, кровяном агаре и инкубировали их при 37°C в течение 7-15 дней одновременно в аэробных и анаэробных условиях по общепринятому методу [3]. Выделенные культуры микроорганизмов идентифицировали до вида. Определение концентрации TNF- α и IL-1 проводили в сыворотке крови соответствующих групп больных. С этой целью в сыворотке крови больных и контрольных лиц был использован коммерческий набор реагентов фирмы «Pro-Con», предназначенных для количественного определения TNF- α и IL-1 в сыворотке крови с методом твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрации TNF- α и IL-1 выражали в пг/мл. Микробиологические и иммунологические исследования патологических материалов, взятых у больных, проводили на кафедре микробиологии и иммунологии АМУ.

Статистическая обработка осуществлялась в программном пакете Statistica v. 6.0. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как уже отметили, I группу составили 34 человека с хроническим тонзиллитом и их разделили на две подгруппы: а, б (табл. 1). В патологических материалах у этой группы больных всего у 6 (18%) чел. изолированы актиномицеты в ассоциациях с другими микроорганизмами — *Act. odontociticus*, *Act. spp.* *Staphylococcus aureus*, *Str. pyogenes* и др.

Следует отметить, что у другой группы (подгруппа б), относительно большей половины этих же больных (82%), из соответствующих патологических материалов выделить *Actinomycet spp.* не удалось. При этом в этой подгруппе этиология заболевания носила полимикробный характер. Так, в частности у этих больных были выявлены такие микроорганизмы, как *Str. pyogenes*, *S. aureus*, *Str. pneumoniae*, *C. albicans* и др.

У лиц контрольной группы со слизистых оболочек полости рта в основном удалось выделить *Streptococcus spp.*, а иногда *Neisseria* и *Candida spp.*

Результаты микробиологического исследования и содержания TNF-α и IL-1 (пг/мл) в сыворотке крови у исследуемых больных

Группа и характеристика больных	Количество больных	Основные этиологические агенты заболеваний, изолированных из пораженных участков	Содержание	
			TNF-α (пг/мл)	IL-1 (пг/мл)
I. Хронический тонзиллит (n=34)	6 (18%)	а) <i>Actinomycetes spp.</i> -1, <i>Act. odontolyticus</i> , 5 — б ассоциациях с <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus spp.</i>	72,1±0,02	73,1±0,08
	28 (82%)	б) <i>S. aureus</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Strep. pneumoniae</i> , <i>C. albicans</i>	51,4±0,04	66,4±0,08
II. Контрольная группа (n=40)	40	<i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i> и др.	41,9±0,01	40,5±1,45
Р			<0,05	<0,05

Следовательно, в результате микробиологического изучения исследуемых нами больных, в зависимости от особенностей этиологических агентов заболеваний выявлены 2 основные группы: 1) больные, у которых актиномицеты выявлены в ассоциации с другими микроорганизмами (подгруппа — а); 2) больные, у которых патологические процессы обусловлены без

Actinomycetes spp. полиморфной микробной ассоциации (подгруппа — б).

Разумеется, механизм отмеченного явления на данном этапе исследования трудно объяснить. Правоммерно предположить, что одним из аспектов выявленных особенностей могут быть патогенетические факторы, обусловленные предшествующим состоянием местных и системных факторов иммунной реактивности организма. Руководствуясь именно этим положением, мы пытались изучить, как указывалось выше, состояние провоспалительных цитокинов у исследуемых нами больных.

По сравнению с данными контрольной группы (TNF-α — 41,9±0,01 пг/мл, IL-1 — 40,5±1,45 пг/мл) концентрация провоспалительных цитокинов у больных в обеих подгруппах (а; б) немного увеличилась, так как в подгруппе (а) — концентрация TNF-α достигла до 72,1±0,2 пг/мл, IL-1 — до 73,1±0,08 пг/мл, а IL-1 — до 66,4±0,08 пг/мл (табл. 1). И это, наверно, объясняется хроническим течением инфекции.

На основании вышеизложенного можно заключить,

Таблица 1 что у больных хроническим тонзиллитом, которые были обусловлены актиномицетами в ассоциации с другими микроорганизмами и без них, были выяв-

лены существенные изменения в состоянии иммунной реактивности организма. Эти результаты представляют интерес как для понимания этиопатогенетических механизмов патологических процессов, обусловленные актиномицетами, так и для совершенствования принципов диагностики и терапии больных с хроническим тонзиллитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антониев В.Ф., Перекст А.И., Короткова Т.В. Некоторые аспекты тонзиллярной проблемы в настоящее время // Вопр. оториноларингологии. — 1995. — №2. — С. 43-45.
2. Зенова Р.М., Звягинцев Д.Г. Разнообразие актиномицетов в наземных экосистемах. — М.: МГУ, 2002. — 235 с.
3. Медицинские лабораторные технологии: Справочник / Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 2002.
4. Langevede P.L., Soop K., et al. Endotoxin, Cytokines

- end Procalcitonin in Febrile Patients admitted to the hospital. Identification of Subjects at High Risk of Mortality // Clinical Infections Diseases. — 2000. — V.31. — P. 1343.
5. Martin G.T., Bernhard M. Cytoking and Chemokines in meningial inflammation, biology and clinical implications // Clinical Infections Diseases. — 1999. — V.28. — P. 12.
6. Van Dissel J.T., Van Langevelde P. et al. An anti-inflammatory cytokine profile is associated with mortality in febrile patients admitted to the hospital // Lancet. — 1998. — P. 351.

ПЕДАГОГИКА

©БУЛАНЬКОВ Ю.И., ВАСИЛЬЕВ В.В., ОРЛОВА Е.С. — 2008

ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ЗНАНИЙ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ — АКТУАЛЬНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Ю.И. Буланьков, В.В. Васильев, Е.С. Орлова
(Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург)

Резюме. Анализ результатов лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в многопрофильном лечебном учреждении, анкетирования врачей по вопросам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции выявил ряд недостатков в системе подготовки врачей по данной проблеме. Недостаточный уровень знаний практических аспектов ВИЧ-инфекции обуславливает необоснованное количество скрининговых лабораторных исследований (до 70%), что приводит к значительным материальным затратам. Основной причиной являются методические недостатки обучения (смещение акцента преподавания на последипломные виды обучения, недостаточное количество часов обучения, узкий спектр кафедр осуществляющих преподавание). Авторы представляют разработанное учебно-методическое пособие для преподавателей, ординаторов и слушателей по изучению вопросов ВИЧ-инфекции, основанное на принципе «сквозного обучения», широком привлечении к преподаванию различных кафедр, учете профилей циклов обучения, уровней усвоения, видов учебных занятий, объема учебного времени.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, обучение.

PERFECTION OF HIV-KNOWLEDGE AT MEDICAL UNIVERSITY

Y. Bulan'kov, V. Vasil'ev, E. Orlova
(Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia)

Summary. A lot of defects were found in knowledge and practice about diagnostics and treatment of HIV-infection after researching the results of lab tests and theoretical tests of physicians. The insufficient level of practical skills concerning HIV-infection leads to a lot of causeless screening lab tests and dramatically increases total expenditures. The main reasons are some defects in teaching in university, including residence (insufficient time for training, limited number of participating departments etc.). The authors present an original pocket textbook "HIV-infection" for professors, residents and students, based on principles of "year-by-year studying", subjoining to training a wide range of departments, taking attention to differences in specializations, levels of understanding, forms of studying, time for training.

Key words: HIV, knowledge.

Проблема ВИЧ-инфекции — одна из наиболее актуальных для мирового сообщества. Неуклонно растет количество больных и летальных исходов. В Российской Федерации ВИЧ-инфекция вышла за рамки групп риска и активно вовлекает в эпидемический процесс общую популяцию населения. Оценочный показатель распространенности ВИЧ-инфекции вырос с 0,21% в 2004 г. до 1,1% на конец 2007 г. В 2007 г. зарегистрировано более 40 тыс. новых случаев ВИЧ-инфекции, общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции составляет более 420 тыс. человек.

В ближайшие годы ожидается многократное увеличение количества больных с манифестными формами ВИЧ-инфекции и клиникой СПИДа, что обусловлено естественным прогрессированием заболевания у лиц, инфицированных в период наиболее активного распространения ВИЧ (1999-2003 гг.). Длительное течение, разнообразие клинических проявлений, неблагоприятный прогноз даже в условиях современной адекватной терапии диктуют настоятельную необходимость твердых знаний врачей всех специальностей по вопросам диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

Нами проведен анализ эффективности серологического обследования на ВИЧ-инфекцию в одном из крупных многопрофильных стационаров в 2007 году. Всего было выполнено 37444 исследования (ИФА) и выявлено 155 (0,41%) больных ВИЧ-инфекцией. «По клиническим показаниям» (эпидемиологический код — 113) обследовано 1508 (4,3%) человек, по эпидемиологическому коду 118 («прочие») — 27198 (72,6%) человек. При этом затраты на выявление одного больного среди обследованных «по клиническим показаниям» составили менее 400 руб., а среди «прочих» — почти 10 тыс. руб [1-3].

Такая диспропорция свидетельствует о недостаточном уровне клинической диагностики ВИЧ-инфекции в ЛПУ, порочной практике тотального обследования всех поступающих в стационар, несмотря требования

Федерального законодательства, регламентирующего обязательное обследование на ВИЧ только для конкретных категорий граждан [4-7].

Недостаточные знания медицинского персонала по вопросам оказания помощи больным с ВИЧ-инфекцией и профилактики профессионального заражения гемоконтактными инфекциями подтверждаются и результатами проведенного нами анонимного анкетирования 193 медицинских работников одиннадцати клинических подразделений многопрофильного ЛПУ.

В подразделениях хирургического профиля опрошены 118, терапевтического — 75 специалистов. У 57,5% сотрудников клинических подразделений стаж работы по специальности более 10 лет.

Всего 52,0% медицинских работников хирургического профиля уверены в своих знаниях показаний для обследования на ВИЧ-инфекцию. Правильно указали симптомы и синдромы, входящие в обязательный перечень показаний для обследования на ВИЧ-инфекцию менее 70,0% опрошенных. На вопросы о заболеваниях, наличие которых у пациента является основанием для обследования на ВИЧ, правильно ответили 71%.

При оценке уровня собственных знаний по вопросам профилактики профессионального инфицирования 72,0% опрошенных работников хирургических подразделений оценили его как достаточный и высокий, однако правильно указали последовательность действий при травме потенциально инфицированной иглой только 48,0%. Аварийные ситуации, требующие проведения экстренной химиопрофилактики (ЭХП) верно указали 64,0%.

Среди медицинских работников терапевтического профиля уверены в том, что знают показания для обследования на ВИЧ-инфекцию менее 40,0% опрошенных. При этом даже те, кто был уверен в своих знаниях, правильно определили категории, подлежащие обязательному обследованию на ВИЧ, лишь в 75,0% случаев.

Менее 70,0% считают свой уровень знаний по профилактике ВИЧ-инфекции высоким и достаточным, при этом правильно указали последовательность действий при травме иглой 53,0% опрошенных. Не ориентируются в сроках проведения эффективной ЭХП до 60,0% медработников терапевтического профиля.

Проведенный в последние годы анализ системы преподавания вопросов ВИЧ/СПИДа в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова показал, что изучению данной проблемы уделяется недостаточное внимание, особенно на этапе начальной подготовки. Так, в соответствии с учебными программами факультетов подготовки врачей в течение 6 лет обучения на факультетах подготовки врачей изучению вопросов ВИЧ-инфекции отводится только 9 учебных часов.

После окончания факультета подготовки врачей слушатели в течение 11 месяцев проходят обучение и первичную специализацию в интернатуре на факультете послевузовского и дополнительного образования.

Изучение вопросов ВИЧ-инфекции в этот период преимущественно проводится на кафедре инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), основной формой обучения является лекция в объеме 2 академических часов. При обучении по специальности «организация госсанэпидслужбы» на проблему актуальных гемотрансмиссивных инфекций (не только ВИЧ-инфекции) предусмотрено 10 часов учебных занятий, из которых 8 отведены кафедре общей и военной эпидемиологии. При обучении специальностям «хирургия», «анестезиология и реаниматология» учебные часы для изучения ВИЧ-инфекции вообще не предусмотрены.

Таким образом, в течение 7 лет обучения в академии слушателям для изучения вопросов ВИЧ/СПИДа отводится от 9 до 19 учебных часов в зависимости от специальности. Из-за дефицита учебного времени наименьшее внимание обращается на вопросы организации обследования, а антиретровирусная терапия вообще не изучается.

Объем преподавания вопросов ВИЧ-инфекции на факультете руководящего медицинского состава составляет 10-12 учебных часов. По всем специальностям преподавание осуществляется кафедрой общей и военной эпидемиологии и только по специальности «организация терапевтической помощи» 2 часа занятий (лекция) проводится кафедрой инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний).

Обучение слушателей в клинической ординатуре проводится почти по 30 специальностям. Наибольший объем преподавания для изучения вопросов ВИЧ/СПИДа предусмотрен по специальностям «клиническая лабораторная диагностика», «военная эпидемиология», «микробиология», «трансфузиология», «инфекционные болезни». В то же время, по 13 специальностям ординатуры преподавание вопросов ВИЧ-инфекции не отражено в программах и тематических планах.

Факультет послевузовского и дополнительного образования предназначен для проведения последипломного краткосрочного усовершенствования, отвечающего запросам военного здравоохранения. Общий объем преподавания вопросов ВИЧ/СПИД на всех циклах факультета составляет 124 часа.

Представленные данные свидетельствуют о том, что большая часть подготовки по вопросам ВИЧ/СПИД приходится на послевузовские формы обучения. Подобный подход не совсем соответствует сложившейся в стране неблагоприятной эпидемиологической ситуации.

С целью совершенствования методики изучения актуальных вопросов ВИЧ-инфекции нами разработано учебно-методическое пособие для преподавателей, ординаторов и слушателей академии.

При его создании исходили из того, что изучение данной проблемы не должно ограничиваться преподаванием на кафедрах микробиологии, эпидемиологии, клинической биохимии и лабораторной диагности-

ки и инфекционных болезней. Обучение должно быть «сквозным» (с первого курса до последнего и при каждом усовершенствовании), в нем должно участвовать большинство кафедр. Преподавание должно быть дифференцированным с учетом профиля цикла, уровня подготовки обучающихся.

В результате изучения темы «ВИЧ/СПИД» обучающиеся должны обладать набором знаний, навыков и умений, позволяющих определить показания к обследованию на ВИЧ-инфекцию, объем и порядок обследования, проводить первичные противоэпидемические мероприятия в очаге инфекции, включая экстренную химиофилактику, организовывать и эффективно осуществлять профилактическую работу в части и ЛПУ.

В первой части пособия представлены методические материалы, использование которых поможет преподавателям правильно изложить, а обучающимся лучше усвоить информацию по проблеме ВИЧ-инфекции. Во второй части приведены информационные материалы об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях, способах диагностики, методах лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

В основу организационно-методических рекомендаций по изучению темы положена «Структурно-логическая схема преподавания вопросов ВИЧ-инфекции».

Она состоит из «Перечня вопросов, рекомендуемых к изучению», «Схемы распределения изучаемых вопросов по профилям циклов обучения, уровню усвоения, видам учебных занятий, объема учебного времени» (табл. 1), «Перечня частных вопросов, рекомендуемых к изучению в рамках основной темы занятия».

Перечень вопросов, рекомендуемых к изучению, по теме «ВИЧ-инфекция»:

1. История открытия и распространение ВИЧ-инфекции.
 2. Характеристика возбудителя.
 3. Механизмы и факторы передачи, профилактика ВИЧ-инфекции (в т.ч. в воинских коллективах).
 4. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции.
 5. Поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции.
 6. Показания для обследования на ВИЧ.
 7. Дотестовое и посттестовое консультирование при обследовании на ВИЧ.
 8. Методы лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции.
 9. Методы лабораторной диагностики ВИЧ-индикаторных заболеваний.
 10. Методы инструментальной диагностики ВИЧ-индикаторных заболеваний.
 11. Методы оценки иммунного статуса больных ВИЧ-инфекцией.
 12. Интерпретация результатов оценки иммунного статуса у ВИЧ-инфицированного.
 13. Принципы терапии ВИЧ-инфекции.
 14. Противовирусные препараты и назначение начальной АРТ.
 15. Лечение оппортунистических инфекций.
 16. Особенности профильной патологии у ВИЧ-инфицированных.
 17. Организация и проведение военно-врачебной экспертизы (ВВЭ) и динамического диспансерного наблюдения (ДДН) за военнослужащими.
 18. Экстренная профилактика профессионального заражения.
 19. Организация эпидемиологического обследования очага ВИЧ-инфекции в воинской части.
- В «Перечне частных вопросов, рекомендуемых к изучению в рамках основной темы занятия» предлагается, не меняя основной темы занятия, рассмотреть и смежные аспекты ВИЧ-инфекции. Например, при изучении основной темы «Пневмония» рекомендуется рассмотреть такие вопросы, как «Этиология пневмоний у больных ВИЧ-инфекцией. Пневмоцистная пневмония», «Особенности лечения пневмоний у больных ВИЧ-инфекцией», «Рецидивирующие поражения дыхатель-

Рекомендуемое распределение изучаемых вопросов по теме «ВИЧ-инфекция» по профилям циклов обучения, уровню усвоения, видам учебных занятий, отводимому учебному времени

Профиль цикла	Уровень усвоения			Виды учебных занятий и отводимое на них время (учебные часы)
	Иметь представление	Знать	Уметь	
Терапевтический	1,2,4,5,8,9, 10,13,17,	3,12,16,18	6,7,15,18	РЛ (2)+ РЗ (1)+С (2)
Хирургический	1,2,4,5,8,9, 10,13,17,	3,12,16,18	6,7,15,18	2Л (2)+ РЗ (1)+С (2)
Профилактический	5,9,10,11,13,14,15,	1,2,3,4,8,12, 17	6,7,18,19	Л (2)+РЛ (2)+ПЗ (4)+С (4)
Лабораторная диагностика	1,3,4,5,7,10,16	2,6,17	8,9,11,12,18	Л (2)+РЛ (2)+ПЗ (8)+С (4)
Инфекционные болезни		1-19	6,7,12,14,15,18	Л (4)+ПЗ (4)+С(4)
Лучевая и компьютерная диагностика	1,3,5,6,7,8,9,16	10	10	РЛ (1)+ПЗ (2)
Педиатрический	1,2,4,5,9,10,11,13,14,	3,8,12,16	6,7,15,18	Л(2)+ПЗ(4)+С(4)
Акушерско-гинекологический	1,2,4,5,9,10,11,13,14	3,8,12,16	6,7,15,18	Л(2)+ПЗ(4)+С(2)
Дермато-венерологический	1,2,10,11,13,14	3,4,5,8,9,12,16,17	6,7,15,18	Л (2)+РЛ (2)+РЗ(4)+С(4)

Примечание: Номера соответствуют порядковым номерам «Перечня...» (см. выше). В табл. 1: Л — лекция, РЛ — раздел лекции, ПЗ — практическое занятие, РЗ — раздел практического занятия, С — семинар.

ных путей как признак ВИЧ-инфекции и показание для обследования на ВИЧ-инфекцию».

В программе подготовки по терапевтическим и хирургическим специальностям, дерматовенерологии, лучевой и ультразвуковой диагностики рекомендуется предусмотреть чтение разделов лекций, посвященных особенностям диагностики ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированных заболеваний на госпитальном этапе с учетом современных возможностей. Врачи-специалисты должны усвоить показания к проведению обследования на ВИЧ, методику дотестового и посттестового консультирования, интерпретацию результатов. При проведении практических занятий, семинаров целесообразно предусмотреть изучение вопросов профилактики профессионального заражения и ЭХП, на конкретных примерах разобрать порядок действий лечащего врача при выявлении больного ВИЧ-инфекцией.

Для врачей-лаборантов (циклы лабораторной диагностики и паразитологии) наибольшее значение имеет знание организации системы диагностики ВИЧ-инфекции, современных наиболее информативных методов диагностики ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированных заболеваний (выявление специфических антигенов и антител, выявление генотипической резистентности ВИЧ к препаратам АРТ, идентификация возбудителей паразитозов), методов оценки иммунного статуса больных и их значения в постановке диагноза и лабораторного сопровождения терапии.

Врачи-инфекционисты, обучающиеся на циклах кафедры инфекционных болезней, изучают тему в полном объеме, включая участие в клинических разборах больных ВИЧ-инфекцией.

Для врачей профилактического профиля рекомендуется углубленное изучение вопросов организации эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в РФ, методики обследования очага ВИЧ-инфекции, органи-

зации ЭХП профессионального заражения медицинских работников, разработки планов практических мероприятий по гигиеническому воспитанию и обучению.

Перечень рекомендованных к изучению вопросов может использоваться для подготовки лекций и методических разработок для практических занятий со слушателями в зависимости от их специализации. При этом основной акцент в изложении и контроле усвоения учебного материала должен делаться на вопросы из разделов «Уметь» и «Знать».

Сведения из раздела «Иметь представление» слушатель может получить в ходе усвоения лекционного материала (причем не обязательно в рамках тематической лекции, а с учетом содержания всего лекционного курса) или самостоятельной подготовки. Изучение вопросов из разделов «Уметь» и «Знать» желательно включать в тематические планы практических занятий и семинаров. Вопросы из раздела «Уметь» целесообразно включать в тестовые контрольные задания и экзамены по специальности.

Во втором разделе пособия представлена справочная информация по каждому из рекомендованных к изучению вопросов, приводятся перечни литературы для самостоятельного углубленного изучения (руководящие документы МЗ СР, международные клинические протоколы).

По объективным причинам процесс изменения и перераспределения учебного времени в вузе сложен и недостаточно оперативен, поскольку требует изменений государственных образовательных стандартов по специальностям. В этих условиях обсуждение и реализация предложенной методики совершенствования преподавания вопросов ВИЧ/СПИД в медицинских вузах поможет быстрее и с меньшими организационными изменениями (в рамках компетенции вуза и кафедры) повысить уровень подготовки медицинских специалистов по актуальной проблеме, а использование данного методического пособия — способствовать систематизации и преемственности преподавания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин В.Г., Скворцов С.В., Лыцарь Б.Н. и др. Характеристика структуры выявляемых ВИЧ-инфицированных пациентов в крупном многопрофильном стационаре // Науч.-практ. конференция «Военно-медицинские аспекты ВИЧ-инфекции». — СПб., 1999. — С. 4-5.
2. Буланков Ю.И., Болехан В.Н., Зигаленко Д.Г., Орлова Е.С. Изучение эпидемиологической и экономической эффективности обследования на ВИЧ-инфекцию в лечебно-профилактическом учреждении Минобороны РФ // IV Международная научно-практическая конференция «Международное сотрудничество в области профилактики ВИЧ-инфекции среди военнослужащих. Проблемы и перспективы». — М., 2007. — С. 24-25.
3. Паршин М.Ж. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Вооруженных силах Российской Федерации // IV Международная науч.-практ. конференция «Международное сотрудничество в области профилактики ВИЧ-инфекции среди во-

еннослужащих. Проблемы и перспективы». — М., 2007. — С. 47-48.

4. Приказ Минздрава РФ от 30.10.1995 г. № 295 «О введении в действие правил проведения обязательного медицинского освидетельствования на ВИЧ и перечня работников отдельных профессий, производств, предприятий, учреждений, которые проходят обязательное медицинское освидетельствование на ВИЧ».

5. Приказ МО РФ от 20.08.2003 г. № 200 «О порядке проведения военно-врачебной экспертизы в Вооруженных силах Российской Федерации».

6. Приказ МО и МЗ РФ от 23.05.2001 г. № 240/168 «Об организации медицинского обеспечения подготовки граждан Российской Федерации к военной службе».

7. Федеральный закон РФ от 30.03.1995 № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)».

Адрес для переписки: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, НИЛ СПИД и инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) в ВС РФ, тел. 329-71-98, факс 329-71-98; E-mail Dr.Bulankov@mail.ru Буланков Юрий Иванович — начальник НИЛ СПИДа и инфекционных болезней при кафедре инфекционных болезней, к.м.н.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© МАЛОВ И.В., АИТОВ К.А. — 2008

**СКОРОДУМОВ АЛЕКСЕЙ МИХАЙЛОВИЧ —
ОРГАНИЗАТОР И РУКОВОДИТЕЛЬ
КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

(к 120-летию со дня рождения)

И.В. Малов, К.А. Аитов
(Иркутский государственный медицинский университет)

Резюме. Представлен очерк, посвященный 120-летию со дня рождения организатора и руководителя кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета, профессора Скородумова Алексея Михайловича.

Ключевые слова: А.М. Скородумов, юбилей, кафедра инфекционных болезней, Иркутский государственный медицинский университет, биография, история.

**SKORODUMOV ALEKSEY MIKHAILOVICH — THE ORGANIZER AND THE LEADER OF THE DEPARTMENT
OF INFECTIOUS DISEASES OF IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY**

(To the 120-th anniversary since birthday)

I.V. Malov, K.A. Aitov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The historical sketch to the 120-th anniversary since birthday of the organizer and the leader of the Department of Infections Diseases of ISMU Skorodumov Aleksey Mihailovich is presented.

Key words: Skorodumov Aleksey Mihailovich, anniversary, the Department of Infections Diseases of ISMU.

Алексей Михайлович Скородумов родился в 1888 г. в Вологде в семье ремесленников. Среднее образование получил в Вологодской реальной гимназии.

В 1911 г. А.М. Скородумов успешно окончил Петербургскую Военно-медицинскую академию. С завидной энергией и целеустремленностью провел он свои студенческие годы и за одну из своих работ перед окончанием академии получил золотую медаль. В 1918 г. защитил диссертацию на тему: «К гематологии сыпного тифа в связи с реакцией Вейль-Феликса». В 1914 г. был мобилизован в армию и до 1917 г. служил старшим врачом полка. С 1917 по 1923 г. он работал ассистентом Института экспериментальной медицины в Петрограде (Е.П. Голубинский и соавт., 1987).

В начале 20-х гг. Правительством страны были предприняты меры по развитию медицинской науки и подготовке врачебных кадров для республики. С этой целью во многих регионах Российской Федерации, в том числе и в Сибири, создаются университеты, а в их составе и медицинские факультеты.

Для организации медицинских факультетов при университетах, с целью укрепления этих факультетов высококвалифицированными научно-педагогическими кадрами на места направлялись многие профессора Московских, Петроградских, Казанских и других университетов. В числе таких мобилизованных был и профессор А.М. Скородумов.

Приехал он в Иркутск с тещей, женой и малолетней дочерью в начале мая 1923 г. После прибытия А.М. Скородумов сразу же подает рапорт декану медицинского факультета Иркутского государственного университета о том, что прибыл в Иркутск и приступил к исполнению своих служебных обязанностей (Л.Б. Лемешева и соавт., 1984).

Следует отметить, что с первых дней своего пребывания в Иркутске Алексей Михайлович с большим энтузиазмом включается в организацию медицинского факультета, а позже, в 1923 г., и кафедры заразных болезней с эпидемиологией, которую возглавлял до 2 августа 1937 г.

Все эти годы, помимо основной должности — заведующего кафедрой, он одновременно заведует чумным

отделом Иркутского «химбактина» (Иркутский химико-бактериологический институт). Поэтому вся его научная жизнь в последующем была посвящена в основном изучению клинко-эпидемиологических особенностей чумы и мерам борьбы с ней в Восточной Сибири, Забайкалье и на территории соседней Монголии.

Следует отметить, что такому страстному желанию заниматься проблемой чумы способствовал тот факт, что в свое время А.М. Скородумов был учеником и последователем всемирно известного ученого, академика Д.К. Заболотного, и научные интересы его формировались под влиянием этого замечательного человека. В основу изучения чумы была взята программа, предложенная Д.К. Заболотным в 1911 г. Широкий кругозор А.М. Скородумова позволил ему глубоко и всесторонне подойти к ее осуществлению (Л.Б. Лемешева и соавт., 1984).

В 1934 г. А.М. Скородумов назначается директором вновь созданного на базе чумного отдела Иркутского Санбакинститута — противочумного научно-исследовательского института Сибири и Дальнего Востока. Работа на этой должности дала ему широкие возможности реализовать на деле свои научные идеи и замыслы по проблеме изучения чумы. Неутомимый, энергичный, увлеченный Алексей Михайлович организует и



А.М. Скородумов

возглавляет многочисленные экспедиции в природные очаги чумы в Иркутской области, Забайкалья и другие соседние регионы.

Итогом многолетнего напряженного и самоотверженного труда А.М. Скородумова по борьбе с чумой явилась его книга «Чума в Сибири», где изложены собранные автором многочисленные материалы по истории чумы, его представления по бактериологии, экспериментальному изучению, патологической анатомии, патогенезу, клинике, диагностике, лечению и профилактике этого грозного заболевания (Е.П. Голубинский и соавт., 1987).

Несмотря на огромную нагрузку, профессор А.М. Скородумов большое внимание уделял работе на кафедре. Под его руководством совершенствовалась учебно-методическая работа, внедрялись в практику инфекционной клиники новые методы лечения и диагностики инфекционных заболеваний. Среди студентов и врачей клиники он пользовался огромным авторитетом. Большинство из них его считали своим учителем и наставником.

Его лекции отличались высоким профессионализмом, простотой изложения и глубиной знания обсуждаемой проблемы. В дни профессорского обхода Алексея Михайловича обычно сопровождала целая свита — сотрудники кафедры, врачи, студенты, так как его обход больных не только был обходом в прямом смысле, но и своего рода «практическим занятием» для всех присутствующих.

Профессор А.М. Скородумов оставался на своем «боевом» посту до того трагического дня, когда его арестовали сотрудники НКВД. Это произошло 2 августа 1937 г. Об этом вспоминала одна из первых ассистенток кафедры, Анна Абрамовна Маркевич: «...в тот день стояла пасмурная погода. Мне необходимо было встретиться с Алексеем Михайловичем. Подходя к дому, где он жил с семьей, я застала его тещу и жену на крыльце дома. Они обе были чем-то очень расстроены. Поинтересовавшись, я узнала, что Алексея Михайловича арестовали сотрудники НКВД, предварительно произведя обыск в доме. Причину ареста ни его семья, ни мы — сотрудники кафедры и клиники, в то время не знали, да и не могли знать. Ведь известно, какое время было. Люди исчезали бесследно — в те годы это было обычным явлением».

Действительно, никому: ни сотрудникам кафедры, ни руководству противочумного института буквально до начала 90-х гг. о причине ареста А.М. Скородумова и о его дальнейшей судьбе ничего не было известно. Все попытки получить о нем хоть какую-то информацию после его ареста были тщетны. В архивах университета, медицинского и противочумного институтов никаких документов относительно его ареста не было.

Позже стало известно, что из архива медицинского института через два года после ареста Алексея Михайловича НКВД изъял все документы, касающегося его, в том числе и его личное дело.

Таким образом, казалось, были потеряны все надежды получить информацию о его дальнейшей судьбе. Однако, благодаря усилиям бывшего директора противочумного института, доктора медицинских наук, профессора Е.П. Голубинского и старшего научного сотрудника этого же института Л.Б. Лемешевой удалось с большими трудностями получить некоторые архивные документы из управления безопасности РФ по Иркутской области относительно факта ареста А.М. Скородумова и предъявленного ему обвинения. В приведенных ниже текстах документов сохранен стиль оригинала.

УТВЕРЖДАЮ
помощник начальника управления
НКВД по ВСО, ст. лейтенант гос.
безопасности (РОГОЖИН)
30 сентября 1937 года

ПОСТАНОВЛЕНИЕ

(О продлении срока ведения следствия)

Гор. Иркутск, сентября 30 дня, 1937 года.

Я, помощник оперуполномоченного 6 отделения 4 отдела УГБ УНКВД ВСО — КОРОТКОВ, рассмотрев следственный материал по делу № 5400, по обвинению СКОРОДУМОВА Алексея Михайловича в преступлениях, предусмотренных ст. 58, п.п. 10 и 11 УК РСФСР.

Нашел:

Материалами следствия установлено, что СКОРОДУМОВ А.М. является активным участником к/р (контрреволюционной, прим. автора) право-троцкистской организации, активно проводивший к/р деятельность, направленную на подготовку бактериологической войны в тылу у Красной Армии к началу возможных военных действий с Японией, для чего создал к/р организацию в сети периферийных противочумных пунктов и в самом противочумном институте, завербовав лично и через доверенных лиц, участников к/р организаций, целый ряд врачей-специалистов бактериологов.

Принимая во внимание, что для вскрытия всей суммы преступлений СКОРОДУМОВА и его организационных связей, как по линии иностранных разведок, так и с участниками к/р организаций еще не репрессированными — следствию потребуется известный отрезок времени, которым в данный момент не располагает следствие, т.к. срок ведения следствия истекает 2 октября сего года.

Полагал бы:

Возбудить ходатайство перед ЦИК СССР о продлении срока ведения следствия по делу № 5400, по обвинению СКОРОДУМОВА А.М. в преступлениях, предусмотренных ст. 58 п.п. 10 и 11 УК РСФСР на два месяца, т.е. до 2 декабря 1937 г.

П/о. Уполном. 6 отделения 4 отдела
УГБ УНКВД ВСО КОРОТКОВ

Согласны: Начальник 6 отделения
4 отдела, лейтенант госбезопасности
ЛАБЗИН

Заместитель начальника 4 отдела,
лейтенант госбезопасности БУЧИНСКИЙ

Читая эти нелепые обвинения в адрес профессора А.М. Скородумова, невольно представляешь обстановку того времени, когда признание своей виновности от обвиняемого «вышибали» любыми способами. Свидетельством тому является копия протокола допроса А.М. Скородумова.

Протокол допроса
Скородумова Алексея Михайловича
от 27 февраля 1939 года.
Начало допроса 2 часа дня.

Вопрос: Вы подтверждаете Ваши показания в части совершенных Вами диверсионных актов и Вашу связь с германско-польской разведкой?

Ответ: Эти показания я отрицаю, так как они не соответствуют действительности и являются вымышленными. Никаких диверсионных актов в Восточной Сибири я не совершал, равно как они не были совершены по моему указанию. Я также отрицаю и свою связь с германско-польской разведкой.

Вопрос: Почему Вы дали эти ложные показания?

Ответ: Эти показания я дал под влиянием активных методов допроса.

Вопрос: Вы эти показания подтвердили и на ряде очных ставок с участниками вашей антисоветской организации. Равно как и участники на этих очных ставках подтвердили вашу диверсионно-шпионскую деятельность.

Ответ: Несмотря на то, что очными ставками я и изобличаюсь в этом, но ради правды дела я отрицаю действительность этих показаний.

Протокол читал, показания с моих слов записаны правильно.

Подпись: А.М. Скородумов

Допрос прерывается в 6 часов (дня).
Допросил следователь следственной части НКВД Тяпкин (подпись).

Из официального ответа Управления КГБ СССР по Иркутской области от 4 апреля 1991 г., № 9/3-Р-3999.

СКОРОДУМОВ Алексей Михайлович, 1888 года рождения, русский, гражданин СССР, профессор микробиолог, до ареста профессор Государственного противочумного института Сибири и Дальнего Востока в г. Иркутске, проживал по ул. Степана Разина, дом 27, кв. 3. Был арестован 2 августа 1937 года Управлением

НКВД Иркутской области. Обвинялся по ст.ст. 58-1а, 58-7, 58-9, 58-11 УК РСФСР. Осужден Военной Коллегией Верховного Суда СССР от 14 апреля 1939 г. к расстрелу. Приговор приведен в исполнение 15 апреля 1939 года в г. Москве.

Определением военной коллегии Верховного Суда СССР № 4 н 012356 от 29 октября 1955 года **реабилитирован**.

Начальник подразделения УКГБ В.П. Гаврилов

Таким образом, жизнь этого замечательного человека, одного из видных эпидемиологов и клиницистов России, трагически оборвалась в самом расцвете его творческих сил.

В настоящее время продолжателями его дела является многочисленный славный коллектив Ордена Трудового Красного Знамени Иркутского противочумного научно-исследовательского института Сибири и Дальнего Востока и коллектив кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета.

Мемориальная доска на здании противочумного института всегда будет напоминать нынешнему и будущему поколению чумологов и инфекционистов о первом организаторе института и кафедры — профессоре Алексее Михайловиче Скородумове.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1,
Малов Игорь Владимирович — заведующий кафедрой инфекционных болезней, д.м.н., профессор

© АИТОВ К.А. — 2008

КАФЕДРЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА — 85 ЛЕТ

К.А. Аитов
(Иркутский государственный медицинский университет)

Резюме. Статья рассказывает об истории организации, развития и деятельности кафедры инфекционных болезней ИГМУ с момента основания в 1923 г. по настоящее время и посвящена 85-летию со дня организации.

Ключевые слова: Иркутский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, юбилей, история.

THE 85-TH ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES OF IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

К.А. Aitov
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The article shows the history of organization, development and activity of the Department of Infectious Diseases of ISMU since the moment of the founding in 1923 up to nowadays. This historical sketch is dedicated to 85 years of the founding.

Key words: the Department of Infectious Diseases of ISMU, anniversary, history of organization.

Кафедра инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета была основана в 1923 году. Организатором и первым руководителем кафедры был профессор Алексей Михайлович Скородумов — крупный ученый, один из активных организаторов медицинского факультета, а также противочумной службы в регионе.

Первоначальной учебно-клинической базой кафедры была городская детская больница, где студентов обучали, в основном, на примере инфекций детского возраста. Однако такое положение существовало недолго и с 1933 года кафедра переводится на новую базу — в городскую инфекционную больницу, которая была построена в предместье Марата и к этому времени уже функционировала.

Кафедра располагала всего лишь двумя учебными комнатами. Других помещений не имела, не говоря уже о собственной лаборатории и оборудовании. Штаты кафедры были небольшими: профессор — заведующий кафедрой и два ассистента. Все научные исследования проводились на базе лабораторий больницы, мощность

и возможности которой были небольшими. Изучение инфекционных болезней в большинстве случаев осуществлялось на основании клинико-эпидемиологических данных и общепринятых в то время лабораторных методов (общий анализ крови и мочи, частично бактериологических, а также некоторых биохимических).

Широко практиковались совместные выезды сотрудников кафедры и эпидемиологической службы области в очаги эпидемических вспышек. В очаге эпидемии они работали почти круглосуточно, принимая больных, проводя осмотры коллективов. При этом всегда был большой риск заразиться самим этими же инфекциями с угрозой для жизни. Например, ассистент кафедры Анна Абрамовна Маркевич, заразившись от больных, перенесла тяжелую форму брюшного тифа. Таких примеров было много и среди практических врачей.

При организации учебного процесса предпочтение отдавалось работе студентов непосредственно у постели больного. Теоретические знания будущих врачей проверялись в процессе обсуждения курируемых больных непосредственно после обходов. Таким обра-

зом, аудиторные «беседы» занимали самую малую часть учебного времени. Кроме того, студенты были обязаны участвовать в обходах ассистентов, доцентов и профессора кафедры.

Теоретические знания по инфекционным болезням студенты получали, в основном, на клинических лекциях профессора А.М. Скородумова и профессоров-терапевтов, микробиологов.

Большое внимание на кафедре уделялось приобретению студентами практических навыков, не владея которыми любой врач-инфекционист не вправе считать себя полноценным специалистом. Поэтому на практических занятиях по инфекционным болезням студентам демонстрировали технику проведения тех или иных лечебно-диагностических манипуляций (ректороманоскопия, спинномозговая пункция, взятие биопсийного материала и др.). И в последующем студенты некоторые из этих манипуляций проводили самостоятельно, под контролем ассистента.

Коллектив кафедры инфекционных болезней во главе с профессором А.М. Скородумовым помимо учебно-педагогической деятельности оказывал практическую помощь органам здравоохранения области в качестве консультантов лечебных учреждений города, членов чрезвычайных противоэпидемических комиссий в период вспышек, участников комплексных экспедиций по изучению природно-очаговых инфекций, чумы и т.д. Проводили большую методическую работу, выступали с лекциями для врачей и средних медицинских работников по актуальным вопросам инфекционной патологии. Кроме того, ассистенты кафедры и сам Алексей Михайлович постоянно выступали с лекциями и проводили беседы в трудовых коллективах по профилактике инфекционных заболеваний. Это имело огромное значение для предупреждения многих инфекций среди населения города и области, где свирепствовали такие инфекционные заболевания, как сыпной тиф, малярия, сибирская язва, дизентерия, натуральная оспа и др.

Научные интересы сотрудников кафедры были самые разнообразные. Но главными среди них были изучение клинико-эпидемиологических особенностей чумы, сыпного тифа, малярии, натуральной оспы и дизентерии. Профессор А.М. Скородумов с первых дней нахождения в Иркутске и до конца жизни занимался, главным образом, проблемой чумы в Восточно-Сибирском крае, Забайкалье, Туве и в соседней Монголии. Он же впервые организовал и возглавил противочумную службу в крае. В последующем на базе этой службы была организована сначала противочумная станция, а затем и Иркутский противочумный научно-исследовательский институт Сибири и Дальнего Востока. Директором этого вновь организованного института был назначен А.М. Скородумов, который одновременно продолжал возглавлять кафедру инфекционных болезней. Институтом и кафедрой он руководил до середины 1937 года.

В августе 1937 года А.М. Скородумов был арестован НКВД и через два года расстрелян. Его обвинили в попытке организовать в Иркутске правотроцкистскую террористическую организацию. В 1954 году он был реабилитирован.

Со второй половины 1937 по август 1938 года кафедрой заведовал профессор Н.З. Мочалин, а с сентября 1938 по июнь 1940 года её возглавлял доцент В.П. Степанов. После его ухода короткий период кафедрой руководил приехавший из Москвы доцент Е.Г. Гёфен.

В 1940 году на должность заведующего кафедрой инфекционных болезней был избран доцент Г.И. Феоктистов, работавший до этого на кафедре терапии ИГМИ.

После начала Великой Отечественной войны, в 1941 году, Г.И. Феоктистов призывается в ряды Красной Армии и назначается начальником инфекционного эвакуационного госпиталя в г. Иркутске. С этого времени и до 1943 года кафедрой руководил профессор В.В. Космачевский, приехавший из Ленинграда. В связи с переходом

В.В. Космачевского на другую кафедру, с 1943 г., временно, до возвращения доцента Г.И. Феоктистова, обязанности заведующего кафедрой исполняла ассистент А.А. Маркевич.

Послевоенный период выдвинул перед коллективом кафедры новые задачи, главными из которых являлись улучшение подготовки выпускаемых специалистов, разработка и внедрение новых, современных методов диагностики и лечения инфекционных заболеваний.

С возвращением на должность заведующего кафедрой Г.И. Феоктистова, в 1945 году коллектив кафедры целиком переключается на проблему краевой инфекционной патологии, улучшение диагностики и лечения эндемичных заболеваний. Пересматриваются учебные программы и создаются новые, учитывающие, прежде всего, клинико-эпидемиологические особенности таких распространенных в регионе заболеваний, как клещевой энцефалит, клещевой риккетсиоз, брюшной тиф, эпидемический гепатит, острые кишечные инфекции. Особое значение придается совершенствованию лабораторной диагностики, лечению и разработке вопросов эффективной профилактики этих инфекций.

Сотрудники кафедры, помимо учебно-методической и лечебной работы, под руководством Г.И. Феоктистова активно включаются в научно-исследовательскую работу по реализации намеченных задач. Планируются кандидатские диссертации ассистентами А.А. Маркевич, В.А. Лесничей, В.И. Токаревой по проблемам брюшного тифа и бруцеллеза. Сам Григорий Иванович начинает изучать проблему клещевого сыпного тифа Северной Азии в Иркутской области, которая в последующем явилась темой его докторской диссертации, успешно защищенной им в 1961 году.

В последующие годы состав кафедры пополняется новыми кадрами из числа выпускников Иркутского медицинского института, проявившими свои способности исследователя, работая в научном студенческом кружке по инфекционным болезням и в практическом здравоохранении. В числе первых из них можно назвать В.А. Карпюк, Э.Е. Логинову, И.П. Лемешко, В.А. Борисова, Н.Д. Ющука. В 70-х годах на кафедру пришли из практического здравоохранения в качестве очных аспирантов Е.М. Гринина и Н.Ф. Муляр, клинических ординаторов — В.В. Екушенко, Н.К. Боброва, Т.С. Бурмакина, К.А. Аитов, М.Ю. Кушеверская.

В январе 1972 года коллектив кафедры, института, больницы и медицинская общественность области понесли тяжелую утрату — скоропостижно скончался профессор Григорий Иванович Феоктистов. Не стало неутомимого труженика, прекрасного врача, крупного ученого, блестящего педагога, подготовившего и воспитавшего не одно поколение врачей-инфекционистов, среди которых многие в последующем стали признанными специалистами высокого класса.

В феврале 1972 года на должность заведующего кафедрой избирается ученик профессора Г.И. Феоктистова, выпускник санитарно-гигиенического факультета ИГМИ, кандидат медицинских наук, Лемешко Иван Прокопьевич, позже получивший звание доцента и про-



Г.И. Феоктистов

работавший на этой должности до октября 1978 года.

В ноябре 1978 года на должность заведующей кафедрой избирается ученица профессора Г.И. Феоктистова, выпускница лечебного факультета ИГМИ, кандидат медицинских наук, Вера Александровна Карпюк. Через год ей присваивается ученое звание доцента. В 1988 году она по собственному желанию оставляет должность заведующей кафедрой и продолжает работу в качестве доцента кафедры. На этой должности она проработала до сентября 1994 года, активно передавая свой богатый опыт клинициста студентам и врачам-инфекционистам. Вера Александровна Карпюк скончалась в ноябре 2007 года после продолжительной и тяжелой болезни.

С 1988 по 1991 год кафедру возглавлял кандидат медицинских наук, доцент Николай Феодосиевич Муляр, в последующем доктор медицинских наук, профессор. В конце 1991 года он по состоянию здоровья оставил должность заведующего кафедрой и перешел на должность сначала доцента, затем, после утверждения в степени доктора медицинских наук, профессора кафедры. В 1999 году профессор Н.Ф. Муляр перешел на работу в Иркутскую областную больницу на должность врача-инфекциониста.

В январе 1991 года, по единодушной поддержке коллектива, кафедру возглавляет кандидат медицинских наук Малов Игорь Владимирович. В последующем он стал доктором медицинских наук профессором, член-корреспондентом РАЕН, заслуженным деятелем науки Республики Бурятия, ректором ИГМУ.

С приходом на кафедру И.В. Малова активизируется работа по совершенствованию учебно-методической и лечебно-диагностической работы. Определяются приоритетные направления научных исследований. Сотрудники кафедры активно включаются в хозяйственные НИР, оснащается кафедральная лаборатория более современной аппаратурой, появляется на кафедре первый компьютер. Составляются компьютерные обучающие и контролируемые тесты по всем темам инфекционных болезней, согласно учебным рабочим программам.

Ежегодно проводятся научно-практические конференции по актуальным вопросам инфекционных болезней, как региональные, так и международные с изданием сборников. В 1993 году учреждена и зарегистрирована Иркутская региональная ассоциация инфекционистов, которая активно функционирует, содействуя совершенствованию инфекционной службы области. С 1994 года выпускается и распространяется бесплатно среди специалистов ежеквартальный научно-практический

«Журнал инфекционной патологии». Журнал поступает в крупные библиотеки страны и в национальную библиотеку США.

В настоящее время на кафедре работают: д.м.н., профессор И.В. Малов (зав. кафедрой), д.м.н., профессор кафедры, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки Республики Бурятия К.А. Аитов, д.м.н., профессор кафедры, заслуженный врач РФ В.А.



И.В. Малов

Борисов, к.м.н., ассистент Н.К. Боброва, к.м.н., доцент А.К. Тарбеев, к.м.н., ассистент Ю.К. Плотникова, к.м.н., ассистент М.В. Лемешевская, к.м.н., ассистент Т.М. Бурданова, ассистент Л.С. Орлова. В течение многих лет на кафедре по совместительству работает к.м.н., ассистент М.Ю. Кушеверская. Воспитанник и бывший ассистент кафедры, к.м.н. В.А. Хабудаев ныне возглавляет Иркутскую областную инфекционную клиническую больницу. Возглавляет приемное отделение ИОИКБ воспитанник и бывший ассистент кафедры В.В. Леоненко. В должности заместителя главного врача ИОИКБ работает ветеран кафедры и инфекционной службы области к.м.н., заслуженный врач РФ Е.М. Гринина.

В настоящее время на базе кафедры выполняются 6 кандидатских и две докторских диссертаций. Научные исследования ведутся по двум основным направлениям инфекционной патологии: проблема хронических вирусных гепатитов и клещевых трансмиссивных инфекций в Иркутской области. На базе кафедры и больницы ежегодно обучаются 5-7 клинических ординаторов и интернов, проходят специализацию и предсертификационную подготовку десятки врачей-инфекционистов из Иркутской области и соседней Республики Бурятия.

За последние годы сотрудниками кафедры подготовлены и выпущены десятки учебных пособий, методических рекомендаций, монографий, сотни научных статей и тезисов, многие из которых опубликованы в зарубежной и центральной печати.

ЛЕКЦИИ

© УСКОВ А.Н., БАЙГЕЛЕНОВ К.Д., БУРГАСОВА О.А., ГРИНЧЕНКО Н.Е. — 2008

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ

А.Н. Усков, К.Д. Байгеленов, О.А. Бургасова, Н.Е. Гринченко
(Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург)

Резюме. В статье представлен анализ вероятности инфицирования возбудителями клещевых инфекций (иксодовый клещевой боррелиоз и клещевой энцефалит), а также дана клиническая характеристика проявлений заболевания этими двумя инфекциями в случае микст-инфицирования. Инфекционный процесс наблюдался у 73 (46,2%) человек из 158 пациентов, пострадавших от нападения клещей, инфицированных одновременно как боррелиями группы *Borrelia burgdorferi s.l.*, так и вирусом клещевого энцефалита. Манифестация заболевания с клинико-лабораторной симптоматикой ИКБ и/или КЭ отмечалась у 22 (13,9%) человек. У 51 пациента (71,4% от всех со специфическим иммунным ответом) не было клинических проявлений острой инфекции, но обнаруживались специфические антитела либо к боррелиям (4,4%), либо к вирусу КЭ (3,8%), либо одновременно к двум возбудителям (24,1% от всех пострадавших). Случаев микст-инфекции без клинических проявлений было в 7,6 раза больше (52,1% от всех пациентов, у которых наблюдался специфический иммунный ответ на возбудители инфекций) чем с развитием клинической картины заболеваний. Определены четыре варианта реализации инфекционного процесса в случае микст-инфицирования, а также показана возможность диагностики боррелиозной инфекции на ранних сроках заболевания.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, клещевой энцефалит, диагностика микст-инфекций.

PRESENT VIEW ON DIAGNOSTICS OF TICK-BORNE INFECTIONS

A.N. Uskov, K.D. Baygelenov, O.A. Burgasova, N.E. Grinchenko
(Military-Medical Academy, St. Petersburg, Russia)

Summary. The article represents the probability analysis with respect to infection transmitted by ticks (ixodic tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis), as well as provides the clinical profile of the symptoms of these two diseases in the event of mixed infection. The infection process has been seen in 73 (46.2%) persons out of 158 patients suffered from ticks' attacks and infected both with *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi s.l.* group), and the tick-borne encephalitis virus. Manifestation of disease with clinical and laboratory symptoms of the ixodic tick-borne borreliosis and/or tick-borne encephalitis has been seen in 22 (13.9%) patients. 51 patient (71.4% of all having specific immune response) had no clinical implications of acute infection, however, specific antibodies either to *Borrelia* (4.4%), or to the tick-borne encephalitis virus (3.8%), or to both agents (24.1% of all patients) were detected. There were 7.6 times as many incidents of mixed infection without clinical implications (52.1% of all the patients with the specific immune response to tick-borne agents) as compared to the cases with the clinical picture of disease progress. Four variants of infection progress in the event of mixed infection have been determined, as well as the possibility of diagnosing the borreliosis infection at early stages has been presented.

Key words: ixodic tick-borne borreliosis (disease of Lyme), tick-borne encephalitis, mixed infection diagnosis.

Инфекции, возбудители которых передаются человеку иксодовыми клещами *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*, составляют достаточно большую группу инфекционных заболеваний, разнообразных как по этиологии, так и своим клиническим проявлениям. Среди них наибольшую актуальность для здравоохранения на территории России, в том числе и Северо-западе, представляют иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и клещевой энцефалит (КЭ) [4, 5, 7, 9, 12], что обусловлено их широкой распространенностью, большой социально-экономической значимостью из-за высокой заболеваемости населения и нерешенности многих вопросов диагностики, лечения и профилактики.

Выяснение особенностей клинических проявлений при сочетании ИКБ и КЭ, улучшение диагностики и лечения подобных случаев заболевания занимают в последнее время значимое место в проблеме изучения клещевых инфекций в России [2, 6, 13].

Клинический полиморфизм ИКБ и КЭ, отмечаемый на разных эндемичных территориях, возможно, во многом обусловлен гетерогенностью возбудителей [4,10], существующей и реализуемой возможностью одновременного инфицирования человека как разными геновидами боррелий, так и вирусами КЭ с последующим развитием у него смешанной инфекции [1,8].

В 2002-2006 гг. проведены исследования для выяснения частоты возможного инфицирования людей одновременно несколькими возбудителями клещевых инфекций и проанализированы варианты развития инфекционного процесса и клинические проявления за-

болеваний у пострадавших от присасывания иксодовых клещей в этих случаях. Нападения иксодовых клещей на пациентов среди групп обследованных больных были отмечены в Ленинградской, Псковской, Новгородской, Вологодской и Архангельской областях. В клещах, удаленных после присасывания у 158 человек, были обнаружены одновременно как боррелии, так и вирус КЭ (боррелии идентифицировали методом ПЦР, вирус клещевого энцефалита в иммуноферментном анализе). Все эти пациенты находились под наблюдением в течение 1 года. Для верификации состоявшегося инфицирования боррелиями и (или) вирусом клещевого энцефалита применялись серологические методы диагностики. Определяли в динамике специфические иммуноглобулины классов IgM и IgG к боррелиям и вирусу клещевого энцефалита методом ИФА (первое исследование проводилось в первые 10 дней после присасывания клеща, второе — через 10 дней после первого и в последующем через 1 месяц на протяжении 1 года). Наряду с этим проанализированы клинические проявления заболевания у 283 человек с одновременным инфицированием боррелиями и вирусом КЭ, а также у 94 пациента с КЭ. Диагноз сочетанного течения ИКБ и КЭ, и КЭ в форме моно-инфекции подтверждался методами клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.

Сезонное распределение заболеваемости ИКБ и КЭ на большинстве территорий Северо-западного региона России в 2002-2005 гг. практически совпадало между собой и соответствовало сезонным показателям активности клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus* в природных очагах.

Таблица 1

Наиболее характерные симптомы, синдромы и частота их регистрации у больных микст-инфекцией (ИКБ+КЭ) и моно-инфекцией КЭ

Симптомы и синдромы	Микст-инфекция (ИКБ+КЭ) n-222		Моно-инфекция КЭ n-94		Значимость отличий показателей
	абс.	%	абс.	%	
Эритема	105	47,3	-	-	-
Лихорадка	202	90,9	94	100,0	p<0,05
Озноб	89	40,1	77	81,9	p<0,05
Головная боль	155	69,8	84	89,4	p<0,05
Общая слабость	175	78,8	78	82,9	p>0,05
Миалгии	110	49,5	69	73,4	p<0,05
Артралгии	91	40,9	33	35,1	p>0,05
Артриты	5	2,3	-	-	-
Оссеалгии	28	12,6	17	18,1	p>0,05
Нарушения сна	76	34,2	68	72,3	p<0,05
Раздражительность	88	39,6	61	64,8	p<0,05
Утомляемость	134	60,3	74	78,7	p<0,05
Поражения ПНС, в т.ч.	64	28,8	14	14,9	p<0,05
Полирадикулоневрит	26	11,7	8	8,5	p<0,05
Менингоадикулоневрит	16	7,2	3	3,2	p<0,05
Поражения ЦНС, в т.ч.	81	36,5	62	65,9	p<0,05
Менингит	73	32,9	44	46,8	p<0,05
Энцефалит	5	2,3	8	8,5	p<0,05
Менингоэнцефалит	3	1,4	4	4,3	p<0,05
Полиоэнцефаломиелит	-	-	4	4,3	p<0,001
Полиомиелит	-	-	2	2,1	p<0,001
Поражения ССС	11	4,9	5	5,3	p>0,05
Поражения печени	16	7,2	9	9,6	p>0,05
Лимфаденопатия	67	30,2	27	28,7	p>0,05

Подавляющее большинство больных регистрировались в течение 4 месяцев с мая по август (в Новгородской — 90,6±1,7%, в Псковской — 93,9±1,8%, в Ленинградской — 94,9±1,0%, в Вологодской — 95,6±0,7% и в Архангельской области — 98,2±1,5%). Инфекционный процесс с иммунологическим ответом, характеризующийся образованием специфических антител к боррелиям и/или вирусу клещевого энцефалита, наблюдался у 73 (46,2%) человек из 158 пациентов, пострадавших от нападения клещей, инфицированных одновременно как боррелиями группы *Borrelia burgdorferi s.l.*, так и вирусом клещевого энцефалита. Манифестация заболевания с клинико-лабораторной симптоматикой ИКБ и/или КЭ отмечалась у 22 (13,9% от всех пострадавших) человек. У 51 пациента (71,4% от всех со специфическим иммунным ответом) не было клинических проявлений острой инфекции, но обнаруживались специфические антитела либо к боррелиям (4,4%), либо к вирусу КЭ (3,8%), либо одновременно к двум возбудителям (24,1% от всех пострадавших). Случаев микст-инфекции без клинических проявлений было в 7,6 раза больше (52,1% от всех пациентов, у которых наблюдался специфический иммунный ответ на возбудители инфекций) чем с развитием клинической картины заболеваний.

Таким образом, проведенный анализ позволяет сделать выводы: 1) Присасывание инфицированного несколькими возбудителями иксодового клеща не всегда приводит к заболеванию (вероятно, и к инфицированию человека). 2) В случае инфицирования заболевание может манифестировать как моно-инфекция, так и как микст-инфекция. 3) Количество случаев субклинического течения инфекций (как в варианте моно-инфекции, так и в варианте микст-инфекции) может составлять до 2/3 от всех инфицированных пациентов.

Анализ клинических проявлений у 283 человек с одновременным инфицированием боррелиями и вирусом КЭ показал, что у 222 пациентов наблюдалось развитие инфекционного процесса, который клинически носил черты как боррелиозной инфекции, так и клещевого энцефалита. У 61 человека с лабораторным подтверждением инфицирования двумя возбудителями не отмечено клинической симптоматики в пределах максимальной длительности инкубационного периода для каждой инфекции (ИКБ или КЭ).

Длительность инкубационного периода у большинства больных не превышала 3 недель (у 4,5% пациен-

тов — больше 21 дня и у 74,8% не превышала 14 дней) и в среднем составляла 12,4±2,8 дня.

Для микст-инфекции (ИКБ и КЭ) было характерно острое начало заболевания (в 77,9% случаев) с развитием клинической симптоматики, которая по преимущественному синдрому могла характеризоваться как лихорадочная форма (52,3%), менингеальная (32,9%), очаговая (5,9%) и стертая (9,0%).

Мигрирующая эритема (МЭ) была зарегистрирована лишь у 47,3% больных микст-инфекцией (ИКБ и КЭ), тогда как при моно-инфекции ИКБ она регистрировалась в 71,9% случаев. Наряду с этим заболевание реже, чем при моно-инфекции ИКБ начиналось с возникновения МЭ (59,0%).

Характер возникновения начальных признаков болезни у пациентов как с МЭ, так и без эритемы был сходен. Острое начало заболевания наблюдалось у большинства больных (76,9%). Характерной была манифестация заболевания с появлением лихорадки (90,5% у больных с эритемами и 91,4% при отсутствии МЭ), озноба (7,6% и 4,3%, соответственно), головной боли (15,2% и 17,9%). Отличительной чертой микст-инфекции в периоде разгара было наличие у большинства больных выраженного синдрома общей интоксикации и, особенно у больных без МЭ. В целом лихорадка была зарегистрирована у 92,3% больных, озноб (40,1%), головная боль (69,8%), общая слабость (78,8%), артралгии (40,9%), гиперестезии (36,0%). У каждого второго больного с эритемой (61,9%) и у трети пациентов без эритемы (32,5%) температура тела была субфебрильной. Умеренная и высокая лихорадка в 2 раза чаще регистрировалась у пациентов без МЭ (67,5% и 38,1%, соответственно).

При сочетании ИКБ и КЭ у больных отмечался синдром менингита в 32,9% случаев, энцефалитический у 2,3% больных и менингоэнцефалитический у 1,4% пациентов. Существенных отличий в частоте поражения периферического отдела нервной системы (ПНС) у больных микст-инфекцией (ИКБ и КЭ) и пациентов с боррелиозной инфекцией нами не выявлено, при этом отмечалась несколько более частая их регистрация у больных в случаях сочетания ИКБ и КЭ (у 22,0% больных при моно-инфекции ИКБ, в 28,8% случаев при микст-инфекцией (ИКБ и КЭ)). Наиболее характерными синдромами поражения ПНС при микст-инфекции (ИКБ и КЭ) были полирадикулоневритический (у 11,7% от всех больных) и менингоадикулоневритический (7,2%) синдромы, которые у этих пациентов регистрировались реже, чем при изолированной боррелиозной инфекции (15,9% и 20,7%, соответственно).

Артриты одинаково часто наблюдались у больных среди всех сравниваемых групп (не чаще 2,7%). Поражения сердца (атриовентрикулярная блокада I-II степени, миокардит, нарушения ритма сердца) при микст-инфекции (ИКБ и КЭ) отмечались почти в 2 раза реже, чем у больных боррелиозной инфекцией (4,9% и 8,3%, соответственно). Заметно более частая регистрация у больных микст-инфекцией (ИКБ и КЭ) таких симптомов как миалгии, артралгии, оссеалгии, нарушения сна, раздражительность, общая слабость при поражении суставов, вероятно, объяснялась не столько специфичностью этих проявлений для микст-инфекции, сколько более выраженным синдромом общей инфекционной интоксикации у этих больных.

Наблюдение и обследование 94 больных клещевым энцефалитом позволило сравнить клиническую симптоматику с больными микст-инфекцией в случаях сочетания иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита (табл.1).

Важной отличительной характеристикой микст-инфекции от моно-инфекции КЭ была более частая лихорадочная (52,3% и 24,5%, соответственно) и редкая очаговая формы (5,9% и 19,1% соответственно).

Напротив, менингит чаще регистрировался при КЭ (46,8%), чем при микст-инфекции (32,9%). Стертые формы наблюдались одинаково часто и не превышали 10% в структуре клинических проявлений при этих формах инфекционного процесса.

Поражения ПНС при микст-инфекции наблюдались чаще и регистрировались не только при менингеальной и очаговых формах (что было более характерно для КЭ), но и при лихорадочной форме. Полирадикулоневритический (11,7%), менингоадикулоневритический (7,2%) синдромы регистрировались 1,5-2 раза чаще, чем при КЭ (8,5% и 3,2%, соответственно). Характерным было появление этих синдромов на второй волне лихорадки (через 4-15 дней после первой). Частота регистрации двухволнового течения при микст-инфекции и КЭ были примерно одинаковы и наблюдались у каждого пятого больного, а при ИКБ не превышала 8%.

Менингеальный и общинфекционный синдромы при микст-инфекции были менее выражены, а длительность сохранения отдельных симптомов (лихорадка, головная боль, нарушения сна, тошнота, ригидность затылочных мышц, симптом Кернига) короче.

Синдром гепатомегалии при микст-инфекции и при боррелиозной моно-инфекции наблюдался одинаково часто — в 17,6% и 16,9% соответственно, но чаще чем при клещевом энцефалите (10,3%). В целом гепатомегалия сопровождалась увеличением селезенки не более чем в 20% случаев.

Анализ частоты, характера и динамики клинических симптомов у больных иксодовыми клещевыми боррелиозами в сочетании с клещевым энцефалитом в периоде разгара заболевания свидетельствовал о нескольких возможных вариантах манифестации этого инфекционного процесса.

Первый вариант (52 больных или 18,4%) характеризовался преимущественно постепенным началом заболевания. Часто его начало, и дальнейшее развитие происходило на фоне МЭ (у 32 пациентов или 61,5%) и/или умеренно выраженного общинфекционного синдрома. Относительно редко наблюдали симптомы поражения ЦНС, которые преимущественно характеризовались синдромом менингита. Появление менингеальных симптомов и воспалительных изменений в ликворе наблюдалось в преобладающем большинстве случаев через 10-12 дней от начала заболевания и носили умеренный характер. Возникновение у некоторых больных признаков поражения ПНС как чувствительного, так и двигательного характера наблюдалось в большинстве случаев на второй неделе заболевания (в среднем 6-7 день болезни).

Второй вариант (64 человека или 22,6%) проявлялся острым началом заболевания и выраженным синдромом инфекционной интоксикации. Признаки поражения ЦНС часто выявлялись уже на 2-3 день болезни и преимущественно были представлены как менингеальными симптомами, так и синдромом энцефалита. Мигрирующая эритема у этих больных наблюдалась относительно редко (17,2%), и, как правило, появлялась уже на фоне развития большинства других симптомов. Ее появление не сопровождалось утяжелением общего течения болезни.

Третий вариант микст-инфекции (106 человек или 37,4%) характеризовался легким течением в начале болезни (1-2 недели) с последующим утяжелением и частым возникновением второй волны лихорадки, появлением менингеальных и очаговых симптомов, развитием поражений органов и систем органов (полирадикулоневриты и менингоадикулиты, артриты, поражения сердца и др.). МЭ впервые возникала, как в начале болезни (у 36,8% пациентов), так и через несколько дней (в среднем 7-9 дней) от первых признаков инфекции (в 21,7% случаев).

Четвертый вариант наблюдался у пациентов (61 человек, 21,6%), которые не имели клинических проявлений заболевания. Диагноз микст-инфекция этим па-

циентам был выставлен по результатам лабораторного исследования (серологического или ПЦР).

Анализ общей картины проявлений микст-инфекции (ИКБ и КЭ) свидетельствовал, что относительно редко наблюдались клинические признаки, которые имели бы специфичность и отличия от симптомов характерных для ИКБ или КЭ. Обычно наблюдалось начало и развитие одной инфекции, на фоне которой могли появляться признаки другой. Так, например, первый вариант в большинстве случаев предполагает развитие в начале ИКБ без клинической манифестации КЭ в последующем. Второй вариант более характерен для манифестации КЭ, на фоне которого симптомы ИКБ либо не проявлялись, либо дополняли общую клинику болезни в последующем. Третий же вариант является условным обобщением больных с манифестацией ИКБ или КЭ как в начале заболевания, так и возможным присоединением одной из этих инфекций на фоне другой. При анализе симптоматики конкретного случая заболевания зачастую можно было говорить лишь о клинической картине какой-то одной преимущественной инфекции. В целом же имелись достаточно существенные отличия в частоте проявления тех или иных симптомов при микст-инфекции (ИКБ и КЭ), изолированных клещевом энцефалите и ИКБ.

Следует особо остановиться на необходимости определения клинических критериев ранней диагностики иксодовых клещевых боррелиозов. Известно, что результаты лечения боррелиозной инфекции существенно зависят от сроков начала этиотропной терапии от момента инфицирования. При поздно начатом лечении (позже 2-3 недели заболевания) процент перехода в хроническое течение ИКБ может достигать 50%.

В результате изучения особенностей клиники начального периода боррелиозной инфекции и вариантов последующего ее развития позволило нам выделить следующие наиболее значимые диагностические критерии для прогнозирования дальнейшего течения заболевания: длительность инкубационного периода, первый наблюдаемый (манифестный) симптом, дата нападения клеща, выраженность симптомов общей инфекционной интоксикации и синдрома первичный аффект — регионарный лимфаденит (рис.1). Математическая модель линейной дискриминантной функции, сформированная на основе этих признаков: $D = -0,017C_1 - 0,078C_2 + 0,032C_3 - 0,014C_4 - 0,003C_5$, позволяет прогнозировать возможный клинический исход начального периода иксодовых клещевых боррелиозов. При $D=0$, и <1 — наиболее вероятно будет развитие эритемной формы, а при $D=1$, и >1 — наиболее вероятно развитие безэритемной формы ИКБ. Наименование, коды и единицы измерения информативных диагностических признаков ($C_1 - C_5$) приведены на рис. 1.

Использование подобной прогностической модели позволяет не только определять клиническую форму ИКБ, но и существенно повышает достоверность клинической диагностики на ранних стадиях развития инфекционного процесса, что позволяет снизить процент диагностических ошибок, нередких на этих сроках болезни.

В связи с наличием определенных трудностей клинической диагностики клещевых инфекций возникает необходимость совершенствования их лабораторной верификации, особенно на ранних стадиях инфекционного процесса (в инкубационном, начальном периодах болезни). Особые трудности в этот период представляет диагностика боррелиозной инфекции. Практически все используемые методы лабораторной диагностики боррелиозной инфекции для ранней верификации инфекции остаются малоэффективными. Наряду с этим частота лабораторного подтверждения диагноза и в периоде разгара болезни редко превышает 50-80%, что заставляет осуществлять постоянный поиск путей для повышения чувствительности и специфичности методов [9, 15].

В настоящее время для лабораторной экспресс-диагностики заболевания, выполненной как непосредственно после присасывания клеща, так и при манифестировании инфекции, применяются в основном серологические методы и полимеразная цепная реакция (ПЦР). Методы прямой микроскопии для обнаружения возбудителя в снятых с пострадавших присосавшихся клещах в настоящее время расцениваются как косвенная методика оценки вероятного инфицирования человека. Поэтому результаты этих методов (как положительные, так и отрицательные) могут быть использованы лишь как вероятностный, но не достоверный фактор, учитываемый в диагностическом алгоритме.

В последнее время показано, что диагностика ИКБ и КЭ с использованием ПЦР возможна в инкубационном и начальном периодах заболевания. Одним из преимуществ ПЦР является то, что, используя конкретный вид исследуемого материала (клещ, биопат ткани с места присасывания клеща, кровь, моча) и ориентируясь на определенные геномные локусы боррелий (чаще всего это уникальная нуклеотидная последовательность линейной ДНК или внутриклеточных плазмид боррелий, кодирующих определенный белок, например р39, Osp66, DbpA или др.), можно достигнуть почти 100% специфичности в диагностике ИКБ [3, 11]. Наряду с этим, непреодолимым препятствием в настоящее время является относительно низкая чувствительность ПЦР диагностики. Многочисленные работы показывают, что чувствительность ПЦР при исследовании крови пациентов на ранней стадии боррелиоза в среднем составляет от 20 до 70%. При этом отмечается, что степень чувствительности метода значительно зависит от сроков с момента инфицирования и используемого материала для исследования. В этой связи, правилом применения ПЦР для диагностики боррелиозной инфекции должно стать обязательное повторение исследований при получении отрицательного результата. Следует также заметить, что только отсутствие специфических антител, а не «отрицательный результат ПЦР», в первые три месяца после предполагаемого инфицирования является доказательством отсутствия инфицированности.

Основную часть методов лабораторной диагностики по ранней идентификации боррелиозной инфекции составляют серологические методы. Важным преимуществом, что делает их методами выбора для диагностики клещевых боррелиозов, является достаточно высокая чувствительность и специфичность (в среднем до 70–90%), в совокупности с широкой доступностью и быстрой техникой выполнения.

Учитывая высокую долю ложных результатов серологической лабораторной диагностики (в среднем до

10%), в настоящее время для повышения ее надежности используется 2-х этапная схема (первый этап — ИФА (НРИФ), второй — иммуноблот. На результаты исследования существенно влияют сроки проведения лабораторной диагностики. Так, ранее было показано, что установление минимального диагностического титра антител возможно к 15–18-му дню от момента инфицирования. Проведение исследований в более ранние сроки не исключает, что большая часть «отрицательных» результатов является по сути «ложноотрицательными».

Для преодоления этих объективных трудностей совершенствуются технологии лабораторных методов диагностики, позволяющие повысить в первую очередь показатели чувствительности, а также и специфичности. Одним из вариантов совершенствования «традиционного» ИФА является определение какой-либо из фракций специфических антител, например IgG1. Данный прием позволил значимо повысить чувствительность ИФА, в частности, у больных с Лайм-артритами и нейроборрелиозом [16].

Одним из путей совершенствования лабораторной диагностики является разновидность ИФА для определения специфических иммуноглобулинов класса IgM и IgG, связанных в иммунных комплексах с антигенами боррелий. В отличие от «традиционного» ИФА, в данном случае проводится предварительная обработка исследуемого материала (обычно сыворотки крови или ликвора), с целью «высвобождения» специфических иммуноглобулинов класса IgM и IgG из соответствующих иммунных комплексов. Метод обладает широкими перспективами для диагностики на ранних стадиях заболевания, так как чувствительность и специфичность его достигает 98% [15].

Нами в 2004–2006 гг. проводилась апробация метода серологической диагностики — определение в ИФА специфических иммуноглобулинов классов IgM и IgG, связанных в иммунных комплексах. При анализе сроков выявления антител и динамики увеличения их уровня было выявлено, что с вероятностью 95% антитела класса IgM, начинали обычно определяться на 10–12 день, в то время как при использовании традиционного метода ИФА — не ранее 15–17 дня от момента инфицирования. При этом намного чаще чем «рутинным ИФА» антитела этим методом можно было определить в инкубационном периоде заболевания, что давало возможность проводить в этих случаях пациентам обоснованную этиотропную терапию. Практическая реализация метода определения специфических антител в соответствующих иммунных комплексах повышает достоверность верификации инфекции на ранних стадиях инфекционного процесса. Так, используя данный метод, стало воз-

можным лабораторно подтвердить заболевание в начальном периоде болезни у 65,2% больных эритемной и 49,3% больных безэритемной формой. Следует отметить, что положительные лабораторные результаты раньше клинических проявлений были получены в 12,6% и 8,4% случаев для эритемной и безэритемной форм, соответственно. Наряду с этим, среди так называемой «серонегативной» группы пациентов (по результатам «рутинного метода ИФА») этим методом также чаще определялись специфические антитела, что позволило снизить в итоге общий процент «не диагностируемых лабораторных случаев заболевания» с 9,4 до 3,6% при эритемной

Диагностические критерии		
D = 0,017C ₁ — 0,078C ₂ + 0,032C ₃ — 0,014C ₄ — 0,003C ₅		
Д	Исход	0 — Эритемная форма; 1 — Безэритемная форма.
C ₁	Длительность инкубационного периода (r=0,89)	0 — до 5 суток; 1 — 5–10 суток; 2 — более 10 суток.
C ₂	Манифестный синдром (r=0,64)	1 — слабость; 2 — головная боль; 3 — лихорадка; 4 — артралгии 5 — рвота.
C ₃	Дата нападения клеща (r=0,62)	1 — апрель и ранее; 2 — май; 3 — июнь и позднее.
C ₄	Выраженность синдрома общей интоксикации (r=0,55)	0 — нет; 1 — подъем t тела до 37,5°C, 2 — 37,5–38,5°C; 3 — более 38,5°C.
C ₅	Выраженность синдрома первичного аффекта (r=0,51)	0 — имеется регионарный лимфаденит; 1 — есть пятно, папула или корочка; 2 — есть только дефект эпидермиса; 3 — нет изменений.

Рис. 1. Информативные дифференциальные признаки клинических форм исходов клещевых боррелиозов.

форме и с 11,2 до 5,6% при безэритемной форме ИКБ.

Таким образом, не смотря на достигнутые определенные успехи в последнее время, наряду с вопросами клинико-лабораторной диагностики клещевых инфекций, остаются актуальными и проблемы лечения этих заболеваний. Основными принципами лечения боррелиозной инфекции являются: раннее начало терапии, адекватный выбор схемы применения антибактериальных средств, в соответствии с тяжестью патологического процесса, обязательное диспансерное наблюдение после лечения с проведением клинико-лабораторного контроля с целью своевременного определения необходимости повторного лечения в случае хронизации инфекции. С другой стороны, улучшение качества диагностики клещевых инфекций в последнее время свидетельствует о частом одновременном сочетании нескольких клещевых инфекций, что требует проведения соответствующей

клинико-лабораторной диагностики. Часто при одновременном инфицировании вирусом КЭ и боррелиями, особенно в случаях легкого течения КЭ, больные вообще не получают этиотропного противовирусного лечения, что не может не сказываться на исходах заболевания, в частности на проценте хронизации как КЭ, так и ИКБ. Следует отметить, что в современных условиях при достаточном уровне клинико-лабораторной диагностики, но существующей многогранности в проявлениях клещевых инфекций, на практике в большинстве лечебных учреждений часто возникают вопросы уже не столько определения наличия у больного этих инфекций и их особенностей, сколько выбора тактики, характера и объема необходимой терапии в каждом отдельном случае заболевания. Вероятно, решение этих вопросов и будет основным направлением научных исследований по проблеме клещевых инфекций на ближайшие годы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Усков А.Н. Сравнительная эффективность различных методов определения зараженности клещей рода *Ixodes* спирохетами и патогенными для человека боррелиями // Экология, биоразнообразие и значение кровососущих членистоногих России: Сб. науч. работ по матер. II Республ. науч. конф. — В. Новгород, 2002. — С. 4-8.
2. Ананьева Л.П. Боррелиоз Лайма и его ревматические проявления: Автореф. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 54 с.
3. Андрейчук Ю.В., Куликов В.Н., Токаревич Н.К. и др. Перспективы лабораторной диагностики Лайм-боррелиоза // Проблемы клещевых и паразитарных заболеваний: Материалы круглого стола в рамках VI Российско-итал. науч. конф. «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». — СПб., 2000. — С. 104-112.
4. Воробьева Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. — Пермь: Урал-Пресс, 1998. — 136 с.
5. Воробьева Н.Н., Григорян Е.В., Коренберг Э.И. // Проблемы клещевых и паразитарных заболеваний: Материалы круглого стола в рамках VI Российско-итал. науч. конф. «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». — СПб., 2000. — С. 21-25.
6. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплека Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). — Томск: STT, 2002. — 256 с.
7. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит — Новосибирск, 2001. — 359 с.
8. Коренберг Э.И. Инфекции группы Лайм боррелиоза — иксодовые клещевые боррелиозы в России. // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 1996. — №3. — С. 14-18.
9. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). — СПб., 2000. — 156 с.
10. Лобзин Ю.В., Усков А.Н. Иксодовые клещевые боррелиозы в Северо-западном регионе России // Медицинский академический журнал. — 2002. — Т.2. №3. — С.104-114.
11. Тарбеев А.К. Клинико-эпидемиологические особенности Лайм-боррелиоза в Иркутской области и оценка эффективности его лабораторной диагностики: Автореф. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2004. — 20 с.
12. Токаревич Н.К., Стоянова Н.А., Вершинский Б.В. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы (болезнь Лайма) на Европейском Севере и Северо-западном регионе России // Проблемы клещевых и паразитарных заболеваний: Материалы круглого стола в рамках VI Российско-итал. науч. конф. «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». — СПб., 2000. — С.46-61.
13. Усольцева О.Н., Горяев Ю.А., Малов И.В. Частота Лайм артрита среди больных ревматологического профиля. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2002. — Т. 32. №3. — С. 28-31.
14. Brown S.L., Hansen S.L., Langone J.J. Role of serology in the diagnosis of Lyme disease. // JAMA. — 1999. — Vol. 282. N 1. — P. 62-66.
15. Brunner M., Sigal L.H. Immune complexes from serum of patient with Lyme disease contain *Borrelia burgdorferi* antigen and antigen-specific antibodies: potential use for improved testing. // Journal of Infection Diseases. — 2000. — Vol. 182. N 7. — P. 534 — 539.
16. Goossens H.A., van den Bogaard A.E., Nohlmans M.K. Serodiagnosis of Lyme borreliosis using detection of different immunoglobulin (sub)classes by enzyme-linked immunosorbent assay and Western blotting. // Clinical laboratory. — 2001. — Vol. 47. N 1-2. — P. 41-49.

Адрес для переписки: Усков Александр Николаевич — д.м.н., доцент старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: aouskov@gmail.com