

АСТРАХАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL ACADEMY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 9
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2014

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 9
№ 1

ASTRAKHAN – 2014

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2014

Том 9

№ 1

Редакционная коллегия

Главный редактор

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор

Заместители главного редактора

А.А. ПАНОВ – доктор медицинских наук, профессор
О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор

Члены редакционной коллегии

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
А.В. БУРКИН – доктор медицинских наук, профессор
Д.Ш. ДУБИНА – доктор медицинских наук, профессор
С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор
В.А. ЗУРНАДЖЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор
Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор
Б.Т. КУРТУСУНОВ – доктор медицинских наук, доцент
В.М. ПИСАРЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Канада)
А.Г. СЕРДЮКОВ – доктор медицинских наук, профессор
Д.А. ТЕПЛАЫЙ – доктор биологических наук, профессор
О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)
Н.Н. ТРИЗНО – доктор медицинских наук, профессор
А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук, доцент
А.А. ЮЩЕНКО – доктор медицинских наук, профессор

Редакционный совет

Т.М. АГАЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Азербайджан)
Ю.Т. АХТЕМИЙЧУК – доктор медицинских наук, профессор (Украина)
С.Л. БАБАК – доктор медицинских наук (Москва)
Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)
Р.Р. БЕКТАЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)
Б.С. БЕЛОВ – доктор медицинских наук (Москва)
В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)
С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)
Н.Н. КАЛАДЗЕ – доктор медицинских наук, профессор (Украина)
О.В. КАЛМИН – доктор медицинских наук, профессор (Пенза)
М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)
А.Л. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
В.М. ЧУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Ижевск)
В.Н. ШВАЛЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Казань)
Ю.Г. ШВАРЦ – доктор медицинских наук, профессор (Саратов)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.
Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС 77-26040 от 10 ноября 2006 г.

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281
© Издательство «ГБОУ ВПО АГМА», 2014
Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована
в электронный вид либо воспроизведена любым способом
без предварительного согласования с издателем.

Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

2014

Volume 9

№ 1

Editorial Board

Editor-in-Chief

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editors-in-Chief

A.A. PANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor

Members of Editorial Board

S.S. AFANASYEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

A.V. BURKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor

D.SH. DUBINA – Doctor of Medical Sciences, Professor

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor

V. A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor

T.S. KIRILLOVA – Doctor of Philological Sciences, Professor

B.T. KURTUSUNOV – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

V.M. PISAREV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Canada)

A.G. SERDYUKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor

D.L. TEPLYI – Doctor of Biological Sciences, Professor

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

N.N. TRIZNO – Doctor of Medical Sciences, Professor

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

A.A. YUSHCHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor

Editorial Council

T.M. AGAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Azerbaijan)

YU.T. AKHTEMIYCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.L. BABAK – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

R.R. BEKTAEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)

B.S. BELOV – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

N.N. KALADZE – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

O.V. KALMIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Penza)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

V.M. CHUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Izhevsk)

V.N. SHVALEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazan)

YU.G. SHVARTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Saratov)

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC
Certificate of mass media registration PI № FS 77 – 26040 dated November 10, 2006

Subscription index in the catalogue “Newspapers. Journals” of Rospechat agency is 33281

© Publisher “SBEI HPE ASMA”, 2014

Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted
into electronic form or reproduced in any way
without preliminary agreement with editor.

The issues of “Astrakhan medical journal” are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>А.А. Джумагазиев, Э.И. Джальмухамедова, Д.В. Райский</i> Цитомегаловирусная инфекция: влияние на здоровье детей раннего возраста.....	8
<i>А.А. Николаев, П.В. Логинов, Р.В. Ветошкин</i> Участие свободных радикалов в функции сперматозоидов.....	23
<i>Н.Д. Савенкова, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова</i> Рецидивирующий бронхит у детей: состояние проблемы.....	29
<i>А.В. Федотова, Т.Н. Панова, Д.М. Никулина, Е.Н. Чернышева</i> Молекулярно-функциональные особенности апелина и его влияние на сердечно-сосудистую систему.....	37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина</i> Уровень С-реактивного протеина у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью.....	44
<i>О.Г. Жиленкова, О.Л. Воронина, А.М. Амерханова, А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, М.С. Афанасьев, А.В. Алешкин, Ю.В. Несвижский, Л.В. Феклисова, Е.Р. Мескина</i> Видовой состав бифидофлоры желудочно-кишечного тракта у детей.....	49
<i>Е.И. Волчанский, А.Н. Жидких</i> Состояние эндотелиальной функции, показателей гемодинамики и вариабельности сердечного ритма у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией первой степени и генетическим отягощением по гипертонической болезни.....	55
<i>Л.А. Иванова, А.Н. Уляков, А.О. Плотников, И.В. Иванов, Т.Х. Тимохина, С.В. Куликова, М.И. Беляева, А.О. Ступников, Е.Д. Хадиева, В.Г. Бычков</i> Микробиоценоз ротовой полости у больных суперинвазионным описторхозом.....	61
<i>А.А. Полунин, В.М. Мирошников, Л.П. Воронина, А.И. Полунин</i> Взаимосвязь между белками острой фазы воспаления и дисфункцией регионального микрососудистого эндотелия при хроническом бактериальном и застойном простатите.....	67
<i>О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, И.Н. Полунин, Н.Ю. Петрова</i> Иммуно-воспалительная активация у больных бронхиальной астмой.....	72
<i>Е.В. Сосиновская, Н.С. Черкасов, Ж.М. Цоцонава, А.Л. Полухина</i> Спектральные параметры вариабельности сердечного ритма в оценке сердечной деятельности детей, страдающих эпилепсией.....	78
<i>Ю.Н. Урбан, Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, А.В. Караулов, Е.А. Егорова, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, А.Н. Оганесян, А.Д. Воропаев</i> Молекулярно-генетическая, фенотипическая и филогенетическая характеристики штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i> в оценке их эпидемиологической роли.....	83

ОРГАНИЗАЦИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ

<i>Б.П. Криштопа, В.В. Горачук</i> Резервы оптимизации затрат на антибиотикотерапию острой внебольничной пневмонии у детей.....	94
<i>Ю.Е. Лыгина</i> Анализ обращаемости детей за стоматологической помощью по Астраханской области.....	100

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.В. Лепилин, О.В. Иванова

Роль профилактических стоматологических мероприятий в улучшении результатов лечения больных со злокачественными заболеваниями слизистой оболочки полости рта.....105

С.Г. Магакян, С. П. Синчихин, Л.В. Степанян, Ю.В. Рудина

Доплерометрия при временной ишемии матки.....111

Е.М. Никифорова, Н.В. Коноваленко

Особенности психоэмоционального статуса у детей, страдающих сахарным диабетом I типа.....115

О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шагин, Д.Г. Тарасов

Изменения биохимических показателей крови у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на работающем сердце.....119

Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова

Причины рецидивов туберкулеза легких.....125

В.П. Шпотин

Клинико-функциональная эффективность модифицированного варианта «открытой» санирующей операции на ухе.....131

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....137

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>A.A. Dzhumagaziev, E.I. Dzhalukhamedova, D.V. Raisky</i> Cytomegalovirus infection: its influence on young children.....	8
<i>A.A. Nikolaev, P.V. Loginov, R.V. Vetoshkin</i> Free radical participation in spermatozoid function.....	23
<i>N.D. Savenkova, A.A. Dzhumagaziev, D.A. Bezrukova</i> Recurrent bronchitis in children: state of the problem.....	29
<i>A.V. Fedotova, T.N. Panova, D.M. Nikulina, E.N. Chernysheva</i> Molecular and functional features of apelin and its effects on the cardiovascular system.....	37

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>A.Kh. Akhmineeva, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova, O.S. Polunina</i> The level of C-reactive protein in patients with respiratory-cardiac comorbidity.....	44
<i>O.G. Zhilenkova, O.L. Voronina, A.M. Amerkhanova, A.V. Karaulov, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin, M.S. Afanasiev, A.V. Aleshkin, Y.V. Nesvizhsky, L.V. Feklisova, E.R. Meskina</i> Species composition of bifidoflora of gastrointestinal tract in children.....	49
<i>E.I. Volchanskiy, A.N. Zhidkikh</i> State of endothelial function, hemodynamic indices and heart rate variability in adolescent children with arterial hypertension of the first degree and genetic history on hypertension.....	55
<i>L.A. Ivanova, A.N. Ulyakov, A.O. Plotnikov, I.V. Ivanov, T.Kh. Timokhina, S.V. Kulikova, M.I. Belyaeva, A.O. Stupnikov, E.D. Khadieva, V.G. Bychkov</i> Microbiocenosis of oral cavity in patients with superinvasive opisthorchiasis.....	61
<i>A.A. Polunin, V.M. Miroshnikov, L.P. Voronina, A.I. Polunin</i> The interconnection between proteins of acute phase of inflammation and dysfunction of regional microvascular endothelium in chronic bacterial and congestive prostatitis.....	67
<i>O.S. Polunina, L.P. Voronina, I.V. Sevostyanova, I.N. Polunin, N.Yu. Perova</i> The immune-inflammatory mobilization in patients with bronchial asthma.....	72
<i>E.V. Sosinovskaya, N.S. Cherkasov, Zh.M. Tsotsonava, A.L. Polukhina</i> The spectral parameters of heart rate variability in the assessment of cardiac function in children with epilepsy.....	78
<i>Y.N. Urban, E.A. Voropaeva, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin, A.V. Karaulov, E.A. Egorova, M.S. Afanasiev, Y.V. Nesvizhsky, A.V. Aleshkin, A.N. Oganessian, A.D. Voropaev</i> Molecular-genetic, phenotypical and phylogenetic properties of <i>Streptococcus pneumoniae</i> strains in the examination of their epidemiological role.....	83

HEALTH PROTECTION ORGANIZATION

<i>B.P. Krishtopa, V.V. Gorachuk</i> The reserves of optimizing the cost of antibiotic therapy of acute community-acquired pneumonia in children.....	94
<i>Yu.E. Lygina</i> The analysis of children dental care appealability in the Astrakhan region.....	100

AID TO PRACTICAL DOCTOR

<i>A.V. Lepilin, O.V. Ivanova</i> The preventive dentistry measures for optimizing the results of treatment of patients with oral mucosa malignancies.....	105
<i>S.G. Magakyan, S.P. Sinchikhin, L.V. Stepanyan, Yu.V. Rudina</i> Doppler ultrasonography in temporary uterine ischemia.....	111

<i>E.M. Nikiforova, N.V. Konovalenko</i>	
The features of psychoemotional status in children suffering from the type I diabetes	115
<i>O.V. Petrova, O.B. Gordeeva, S.A. Shashin, D.G. Tarasov</i>	
Changes of blood biochemical measurements in patients with coronary heart disease after a coronary bypass surgery on a beating heart.....	119
<i>L.G. Tarasova, E.N. Streltsova</i>	
The causes of recurrence of pulmonary tuberculosis.....	125
<i>V.P. Shpotin</i>	
Clinical and functional efficiency of modified version of “open” sanitizing ear surgery.....	131
Article Submission Guidelines.....	137

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: anver_d@mail.ru.

Джальмухамедова Эльмира Исламовна, заместитель главного врача по лечебной части, ГКУЗ АО «Специализированный дом ребенка “Звездочка”», Россия, 414022, г. Астрахань, ул. Звездная, д. 43/2, тел.: 8-960-855-85-21, e-mail: elmira_d_63@mail.ru.

Райский Дмитрий Валериевич, кандидат медицинских наук, доцент, докторант кафедры поликлинической и неотложной педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-566-62-76, e-mail: dm_eden@pochtamt.ru.

Приведен обзор современных воззрений на свойства цитомегаловируса, его распространенности в популяции человека, на органы-мишени, варианты течения и на клинические проявления цитомегаловирусной инфекции у детей. Представлены результаты научных исследований об изменениях иммунной системы ребенка при инфицировании цитомегаловирусом. Рассмотрены диагностические аспекты подтверждения цитомегаловирусной этиологии заболеваний.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, дети, обзор.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION: ITS INFLUENCE ON YOUNG CHILDREN

Dzhumagaziev Anwar A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: anver_d@mail.ru.

Dzhalmukhamedova Elmira I., Deputy Chief Doctor, Specialized Orphanage “Zvezdochka”, 43/2, Zvezdnaya St., Astrakhan, 414022, Russia, tel: 8-960-855-85-21, e-mail: elmira_d_63@mail.ru.

Raisky Dmitry V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Doctoral Candidate, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-566-62-76, e-mail: dm_eden@pochtamt.ru.

The article presents a review of views on the properties of cytomegalovirus, its prevalence in the human population, on target organs, variants of the course and clinical manifestations of cytomegalovirus infection in children. The results of research in the children immune system changes during infection with cytomegalovirus are given. The diagnostic aspects of validation of cytomegalovirus disease etiology are considered.

Key words: cytomegalovirus infection, children, review.

Определение и свойства цитомегаловируса, распространенность в популяции человека. Цитомегаловирус (ЦМВ) – Cytomegalovirus hominis – ДНК-содержащий антропонозный вирус семейства Herpesviridae, подсемейства Betaherpesviridae: для вируса, вызывающего заболевание у человека обычно применяется название HCMV или предложенное в 1995 г. классификацией Международного комитета по таксономии вирусов название Human Herpes virus-5 [57]. С 1990 г. расшифрован генетический код ДНК ЦМВ, благодаря чему было установлено существование трех штаммов вируса [19], что и предопределяет вероятность существования различных клинических форм и вариантов течения инфекционного процесса, возможность новых эпизодов инфицирования различными штаммами на любом этапе онтогенеза. Зачастую вирус репродуцируется, не повреждая при этом клетку. ЦМВ способен к нормальной жизнедеятельности при комнатной температуре, при нагревании или замораживании дезактивируется, сохраняет жизнеспособность в течение длительного времени при 90°C. Стабилен в нейтральной среде, разрушается в кислой среде при pH = 3,0.

Возбудитель обладает высокой тропностью к фибробластам *in vitro* и любым клеткам, в том числе преимущественно к секреторным тканям *in vivo*, реплицируется в иммунных клетках (лейкоци-

тах и моноклеарных фагоцитах) человека. В работах отечественных морфологов не найдено подтверждения поражения фибробластов *in vivo* [16]. Геном вируса, встраиваясь в ДНК делящейся клетки макроорганизма, способствует изменению программы клеточного апоптоза, придавая пораженным клеткам свойства «бессмертия» [83]. В пораженном ЦМВ органе развиваются неспецифические моноклеарные и узелковые инфильтраты, разрешающиеся интерстициальным или кистозным фиброзом, петрификацией с образованием множественных кальцинатов. В ряде случаев полная элиминация возбудителя становится невозможной и формируется латентное, пожизненное носительство вируса или персистенция с риском реактивации при благоприятных условиях [16].

Высокая распространенность цитомегаловируса среди населения объясняется его способностью наряду с развитием острых расстройств вызывать хронические и латентные формы заболевания с разнообразными клиническими проявлениями, а у 80–90 % инфицированных сохраняться в тканях пожизненно в форме вирусоносительства [3]. В связи с этим в отечественной периодической печати приходится сталкиваться с терминами «ЦМВ-инфицирование» (ЦМВИ) и «ЦМВ-заболевание» (ЦМВЗ).

Инфицированность ЦМВ в человеческой популяции увеличивается с возрастом, и у людей, достигших возраста 50 лет, составляет, по разным данным, от 85 до 90 %. В различных странах уровень серопозитивности населения к цитомегаловирусу в зависимости от возраста, социального статуса и других факторов составляет от 20 до 95 %, а в России от 32 до 94,7 % [8, 18, 22, 30]. По данным Т.Н. Рыбалкиной с соавторами (2000 г.), распространенность инфицирования городского населения почти в 2 раза выше сельского [20]. Популяционная распространенность клинических проявлений цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей составляет 0,2–2,5 %, что связывают не столько со способностью трансплацентарной передачи возбудителя на любой стадии беременности при первичном инфицировании или реактивации возбудителя у беременной [8], или особенностями восприимчивости новорожденного к вирусу, сколько с продолжительным инкубационным периодом и возможностью латентного, инapparантного течения заболевания, без отчетливых клинических проявлений.

В России частота ЦМВИ и ЦМВЗ официально не регистрируется и широкомасштабных популяционных работ по изучению ее распространенности не проводилось [27], тем не менее в научных публикациях трудов отечественных исследователей встречаются упоминания об увеличении частоты встречаемости заболеваний, обусловленных этим возбудителем на всей территории Российской Федерации [17, 25, 26], что говорит об актуальности дальнейшего изучения его роли в реализации нарушений здоровья у детей.

В подавляющем большинстве исследований распространенность ЦМВИ изучали по частоте обнаружения специфических антител к вирусу в популяции. По разрозненным данным, распространенность среди взрослых составляет от 40 до 100 %, среди детей – от 13,3 до 90,9 %. По результатам иммуноферментного анализа 50 здоровых доноров Астраханской области А.В. Дедовым и А.А. Пановым в 95,24 % случаев выявлены специфические IgG, при этом у 47,62 % обследованных выявлялись также специфические IgM [9]. Вирусом инфицируются от 0,5 до 2,5 % всех новорожденных и до 60 % детей грудного возраста. Аутопсийный материал более 2,2 % детей, умерших в возрасте до месяца, и более 63 % детей, умерших во втором полугодии жизни, содержит следы присутствия ЦМВ.

Заражение ребенка ЦМВ возможно во внутриутробном периоде развития – как трансплацентарно гематогенно, так и при заглатывании инфицированных вирусом околоплодных вод. Интранатальное инфицирование, как правило, связывают именно с последним механизмом, при этом не исключается перкутанный путь заражения. В постнатальном периоде заражение возможно аэрогенным, контактно-бытовым и оральным путями, в том числе через инфицированное грудное молоко (ЦМВ выявляется в грудном молоке 30 % инфицированных женщин). Возможно инфицирование лиц репродуктивного возраста половым путем, однако преимущественным механизмом заражения признается передача с инфицированной слюной при поцелуях, что связывают с высокой тропностью вируса к тканям слюнных желез. Описаны трансфузионный и трансплантационный пути передачи ЦМВ. Самая высокая частота заражения ЦМВ наблюдается в периоде новорожденности, что связано с высокими рисками внутриутробного, интранатального заражения и заражения через грудное молоко. Второй период подъема инфицированности приходится на возраст от 16 до 50 лет – с появлением сексуальной активности. Наибольшую угрозу ЦМВИ в аспекте развития ЦМВЗ представляет для иммунокомпromетированных пациентов с врожденными иммунодефицитами или приобретенными дисфункциями иммунной системы, ятрогенной или физиологической иммунодепрессией, новорожденных и особенно недоношенных детей. Ю.С. Чечет [28], проанализировав результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биологических тканях детей – социальных сирот раннего возраста, установила, что более 60 % подопечных домов ребенка инфицированы вирусами герпетической группы, при

этом у 41,7 % были выявлены генетические маркеры микст вирусной инфекции. Ссылаясь на то, что 39,2 % матерей социальных сирот во время беременности переносят инфекционные заболевания, а клинические проявления вирусной инфекции у детей неспецифичны, автор рекомендует всем детям – социальным сиротам проводить ПЦР диагностику. Стандарт обследования ребенка, поступающего на попечение государства, и персонала, обеспечивающего уход за этими детьми, не предполагает скрининга по этой инфекции, и, следовательно, в условиях совместного проживания могут оказаться и ранее неинфицированные и уже инфицированные дети и взрослые.

Широкая распространенность ЦМВИ в популяции человека с прогрессивным увеличением риска инфицирования на самых ранних стадиях онтогенеза предполагает двоякую трактовку этого явления: 1) либо инфицирование ЦМВ оказывает отрицательное влияние на здоровье человека, способствуя старту патогенетических механизмов; 2) либо длительная персистенция ЦМВ поддерживает адаптивно-приспособительный потенциал иммунной системы человека в состоянии напряжения.

Органы-мишени ЦМВИ. ЦМВ инфицирует эпителиальные, эндотелиальные, гладкомышечные клетки, фибробласты, гепатоциты, трофобласты и клетки головного мозга, способствуя развитию острофазового повреждения соответствующих органов. Основными органами-мишенями ЦМВ признаются все железистые органы, в особенности – слюнные железы. Имеются указания о возможности ЦМВ ассоциированного папиллита с развитием поражения поджелудочной железы [49]. Энергоинформационные исследования, проводимые с использованием вегетативно-резонансного тестирования, позволили И.И. Сахарчук [21] предполагать, что тропность вируса цитомегалии распространяется на щитовидную железу. Установлена тропность ЦМВ к кардиомиоцитам со способностью изменять ядерный хроматин вплоть до полного лизиса [29]. По мнению А. Martynov и B.S. Farber, при выявлении в образцах тканей больного сердечно-сосудистым заболеванием клеток крови, инфицированных двумя и более вирусами, один из которых – ЦМВ, выдается заключение о высоком риске атеросклеротических осложнений [55].

Внутриутробное инфицирование плода в ряде случаев характеризуется остротой течения с развитием ЦМВ гепатита и повреждением печени, поражением центральной нервной системы с формированием постинфекционной энцефалопатии. Но даже в наблюдениях за детьми с латентным ЦМВИ была обнаружена его связь с более высокой (15–17 %) распространенностью сенсорных и мнестических нарушений со стороны центральной нервной системы (ЦНС) [47].

Цитомегаловирус способен вызывать развитие васкулитов и васкулопатий, обусловленных повреждением эндотелиальных клеток, модуляцией активности эндотелия от прокоагулянтной до антикоагулянтной с развитием их клеточной дисфункции и гибели [69, 77], адгезией и агрегацией на них тромбоцитов [64].

Следует отметить, что ЦМВ инфицирует лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки с сохранением способности к дальнейшей репликации даже при латентном течении ЦМВИ [75]. Особую значимость свойство ЦМВ поражать клетки иммунной системы приобретает в свете того, что ему, как и всем представителям герпетической группы, приписывается способность, встраиваясь в ДНК клетки хозяина, блокировать клеточный апоптоз пораженных клеток [43], из-за чего пораженная вирусом клетка, утратив свои функциональные способности, либо становится «бессмертной», либо завершает стадию жизненного цикла фазой некротического распада. Высказывается предположение о том, что для выживания ЦМВ перекодирует генетические коды хозяина, используя при этом не один, а несколько механизмов для управления его иммунной системой [63]. Иммуносупрессивные свойства ЦМВ принято объяснять не одним, а несколькими факторами. В их число входит сходство мотивов отдельных генов ДНК вируса с хемокинами, в том числе: интерлейкином 8 (IL-8), который ответственен за рекрутирование нейтрофилов в поврежденные ткани [82], и с хемотаксическим агентом для лимфоцитов. Считается, что активация вирусом синтеза белков, гомологичных IL-8, угнетая функцию олигосинтеаз, дозозависимо подавляет продукцию α -интерферона и, нарушая барьерные функции интерфероновой защиты, способствует более активной репликации не только ЦМВ, но и других возбудителей [35, 61, 62]. Вирусу цитомегалии также приписываются: повышение пролиферации гладкомышечных клеток и усиление их миграции, подавление апоптоза с избыточным накоплением эндотелиальных клеток, повышение их прокоагулянтной активности, усиленное окисление липопротеидов высокой плотности через увеличение реактивных форм кислорода, ускоренное накопление липидов [2] как предикторов прогрессирования атеросклероза.

Таким образом, перечисленные свойства ЦМВ однозначно свидетельствуют о неблагоприятном влиянии возбудителя на организм хозяина, о его способности вызывать мультиорганные поражения с

вовлечением сосудистой системы, железистых тканей, покровного эпителия и слизистых, иммунной системы с утратой пораженными тканями части функциональных возможностей.

Клинические проявления ЦМВИ у детей. В практическом руководстве Н.Н. Володина [8] по оказанию медицинской помощи новорожденным детям обозначены состояния, которые должны направить диагностический поиск врача на исключение внутриутробного инфицирования ЦМВ. В их числе: задержка внутриутробного развития (ЗВУР); неиммунная водянка плода (исключая отечный синдром при гемолитической болезни новорожденных); пороки развития и/или стигмы дизэмбриогенеза (без уточнения порога стигматизации); экзантемы при рождении; ранняя и/или длительная желтуха; лихорадка в первые сутки жизни; заболевания глаз; неврологические расстройства; гепатоспленомегалия; изменения со стороны внутренних органов. Все перечисленные признаки неспецифичны для ЦМВИ и могут встречаться при любой внутриутробной инфекции, а различие клинических проявлений в одном и том же органе при разных сроках инфицирования плода позволило И.П. Барановой [6] предложить разделение терминов «внутриутробное инфицирование» и «внутриутробная инфекция». По ее мнению, термин «внутриутробное инфицирование» отражает предположение о возможном проникновении возбудителя инфекции в организм плода в пренатальном периоде, сделанное на основании анамнестических данных или дополнительных методов исследования при отсутствии клинической симптоматики. Термином «врожденная (внутриутробная) инфекция» предлагает обозначать установленный факт проникновения к плоду вирусов или микроорганизмов, источниками которых является мать, при котором уже на первом месяце жизни, с помощью клинических и параклинических методов, можно определить характерные признаки ЦМВЗ.

Клинические проявления врожденного ЦМВЗ носят характер мультиорганный поражения с вовлечением ретикулоэндотелиальной системы, мочевых путей, центральной нервной системы. Нередкими бывают ретиниты. Специфических проявлений, совокупность которых позволила бы достоверно верифицировать ЦМВЗ в периоде новорожденности, нет. Диагноз специфического ЦМВЗ должен ставиться лишь в соответствии с критериями консенсуса рабочей группы по ЦМВ [54].

Как видно из таблицы, диагноз подтверждается детекцией вируса, что в ряде случаев требует биопсии пораженного органа. И если ЦМВЗ имеют отчетливые клинические проявления, которые подлежат дифференцировке лишь по этиологическому фактору, то дискуссия о роли ЦМВИ в патологии детей ведется по настоящее время.

Таблица

Дефиниции цитомегаловирусных болезней (по рекомендациям рабочей группы по ЦМВ заболеваниям)

Болезнь	Дефиниции
Пневмония (у реципиентов)	Радиографические изменения и/или гипоксия
	Обнаружение ЦМВ в бронхоальвеолярном лаваже или легочном биоптате
Пневмония (у ВИЧ-инфицированных)	Симптомы пневмонии с гипоксемией
	Обнаружение ЦМВ в легких
	Отсутствие других патогенов
Гастроинтестинальная патология	Гастроинтестинальные симптомы с гистологическим обнаружением ЦМВ
Гепатиты	Лабораторные признаки нарушения функции печени в сочетании с гистологическими изменениями и обнаружением ЦМВ в биоптате печени, культуральным методом, гистологическим или ДНК-гибридизацией
Неврологические заболевания	Симптомы энцефалита, поперечного миелита или другой патологии ЦНС, с выделением ЦМВ в ликворе культуральным методом или ПЦР
Ретиниты	Типичные офтальмологические поражения, не требующие вирусологического подтверждения

Так, несмотря на то, что зачастую ЦМВИ приравнивается к латентному носительству, в трудах В.К. Котлукова и соавторов имеются указания на его ассоциацию у детей первых трех лет жизни с частой респираторной заболеваемостью и рецидивирующим бронхообструктивным синдромом [13]. И.В. Бабаченко с соавторами [5] по совокупности отдельных клинических и лабораторных признаков, в числе которых доминируют общеклинические симптомы хронической интоксикации и отдельные конституциональные характеристики (выраженность астении, увеличение размеров печени, годичная частота острых респираторных заболеваний, количество лимфоцитов, моноцитов и атипичных мононуклеаров в гемограмме, уровни сывороточных IgM и IgG, степень гипертрофии небных миндалин) был запатентован способ диагностики тяжести хронического мононуклеоза при Эпштейн-Барр и ЦМВ инфицировании.

Наряду с этим, исследователями признается, что на фоне иммуносупрессии латентная форма ЦМВИ может трансформироваться в активную с развитием разнообразных клинических проявлений. В этой связи рассмотрим, какой клинической симптоматикой, по мнению исследователей, характеризуется первичное ЦМВИ и его реактивация.

Клинические проявления ЦМВЗ при первичном инфицировании. В рабочих классификациях ЦМВЗ принято выделять врожденную и приобретенную цитомегалию, внутриутробное и постнатальное инфицирование. И в том, и в другом случае может быть отмечено первичное инфицирование. Патогенетически R. Rubin выделяет три возможных варианта активной ЦМВ инфекции: первичное инфицирование ранее не болевшего человека, эндогенная реактивация вируса при латентном инфицировании, экзогенная реинфекция другим штаммом ранее инфицированного индивида [70].

Внутриутробное инфицирование манифестирует в форме вышеуказанных ЦМВЗ в течение первых двух недель жизни и сопровождается отчетливыми признаками дизморфий с превышением порога стигматизации и пороками развития. Первичное постнатальное инфицирование вирусом цитомегалии может протекать с клиническими проявлениями мононуклеоза как у детей, так и у ранее не инфицированных взрослых [60].

В объективном описании пациентов с первичным постнатальным инфицированием также могут встречаться симптомы ЦМВЗ, но чаще наблюдаются симптомы инфекционного мононуклеоза: лихорадка (чаще субфебрильная), проявления общеинтоксикационного синдрома (слабость, головная боль, боль в мышцах), симптомы катара верхних дыхательных путей (кашель, боли в горле), диспептические расстройства (тошнота, диарея), симптомы вовлечения в процесс органов ретикулоэндотелиальной системы (увеличение, болезненность лимфатических узлов, печени и селезенки). В гемограмме могут быть выявлены атипичные мононуклеары. Дифференцирование возбудителя до внедрения ПЦР верификации опиралось на специфический признак – обнаружение в биологических субстратах (моча, слюна, назальный секрет, ликвор, биоптаты) гигантских клеток «совиный глаз». Появление ПЦР позволило выявлять ДНК ЦМВ в тех случаях, когда количество специфических клеток в мазке недостаточно для обнаружения визуальным методом.

Благодаря методике амплификации генома удалось установить, что ЦМВ уже при первичном инфицировании человека способен вызывать транзиторные изменения иммунной системы в форме иммуносупрессии [33], способствуя развитию суперинфекции [40]. Было отмечено, что и первичная вирусная агрессия, и латентная персистенция ЦМВ способствуют формированию хронического воспаления 1 типа [79]. В работах последнего десятилетия со свойством цитомегаловируса поддерживать хроническое воспаление, обусловленное появлением лишенных антигена CD28 Т-лимфоцитов, связывают развитие раннего атеросклероза [41, 52, 78, 80].

Клинические проявления ЦМВИ при реактивации на фоне иммуносупрессии. Реактивация ЦМВ протекает без отчетливых клинических проявлений, свойственных острому периоду инфицирования. Редко обнаруживаются признаки мультиорганного поражения, поскольку после первичного иммунного ответа на появление ЦМВ в организме хозяина появляются своеобразные «рычаги» сдерживания вирусной агрессии. По этой причине принято считать [33, 58], что ЦМВ проявляет патогенные свойства лишь при иммунодефицитных нарушениях (незрелость иммунной системы у новорожденного, ятрогенные последствия трансплантации, СПИД), когда он способен вызывать разнообразные иммунные сдвиги от усугубления иммуносупрессии до аутоиммунных расстройств. Полиморфизм изменений, наблюдаемых при ЦМВ, не позволяет установить этиологию заболевания по клиническим проявлениям [66].

При этом зачастую индуцированные ЦМВ изменения иммунной системы способствуют активации оппортунистической флоры, симптомы которой приобретают первостепенное значение и являются поводом для частого назначения антибактериальной терапии в силу очевидных признаков микробного воспаления. Так, наблюдения Е.М. Hodson позволили сделать суждение о том, что терапия, направленная на подавление ЦМВ у реципиентов органов и тканей, способствует уменьшению частоты бактериальных и грибковых осложнений после трансплантации [48]. Описывается активация вирусом цитомегалии аутоиммунных нарушений с развитием системных изменений в организме хозяина. До настоящего времени механизмы активации аутоагрессии вирусом цитомегалии не изучены. Большинство авторов аутоантителообразование у инфицированных ЦМВ объясняется способностью вируса к тканевой мимикрии [56].

Резюмируя, подчеркнем, что цитомегаловирус способен вызывать яркие клинические проявления заболевания лишь при первичном инфицировании. Последующие эпизоды реактивации, как правило, связывают с нарушениями в тех звеньях иммунной системы, которые призваны сдерживать ви-

русную агрессию. Наряду с этим, не существует опровержений тому, что хроническое воспаление, поддерживаемое ЦМВ, способствует реактивации последнего. Последние факты в совокупности с тем, что элиминация герпесвирусов из организма хозяина с момента инфицирования недостижима, и все последние способы борьбы с реактивацией ЦМВ сводятся к подавлению репликации возбудителя и иммуномодуляции с усилением противогерпетического ответа, требуют уточнения характера иммунных изменений в организме человека при ЦМВИ.

Изменения иммунной системы при ЦМВ инфицировании. При первичном инфицировании человека ЦМВ запускаются механизмы воспаления I типа. Формирование противогерпетического иммунитета происходит как при манифестном, так и при бессимптомном течении. Иммунитет типоспецифичен. Первичный иммунный ответ формируется за 2–4 недели от контакта возбудителя с иммунными клетками макроорганизма и проявляется повышением синтеза интерферонов, выработкой специфических антител (IgM, IgG1, IgG2). Описывается способность вируса вызывать транзиторные изменения иммунной системы в форме иммуносупрессии [33], способствуя развитию суперинфекции [40].

Имуносупрессивные свойства ЦМВ описываются как ослабление специфического клеточного иммунитета у детей и с врожденным [68], и с приобретенным инфицированием [37]. Упоминается способность вируса подавлять пролиферацию лимфоцитов, нарушать синтез IL-1, IL-2 [51], ингибировать цитотоксические свойства натуральных киллеров [71, 72]. Прямое воздействие вируса на миелопоэтические клетки [65, 74] способствует угнетению кроветворения. Также в публицистике последних лет описываются нарушения фагоцитоза, клеточной дифференцировки, миграции и созревания иммунных клеток [38, 39, 44, 45, 53, 59, 81]. М.В. Дроздова с соавторами [12] предлагает трактовать эти изменения как состояние транзиторной вторичной функциональной несостоятельности иммунной системы.

Имуномодулирующие свойства ЦМВ приписывают особенностям его ДНК, в которой содержится код белка, гомологичного человеческому IL-8 – провоспалительному цитокину [61]. Внедрившийся в клетку ЦМВ запускает синтез этого протеина. При этом подавляется синтез собственного IL-8, который ответственен за острофазовый ответ с активацией системных реакций на уровне ЦНС (изменение поведения, индукция медленноволнового сна, снижение аппетита и лихорадочные реакции, способствующие усилению синтеза интерферона).

По мнению А.С. Симбирцева [24], цитомегаловирусы экспрессируют белки, имеющие высокую степень гомологии с рецепторами хемокинов. Делается предположение о том, что благодаря этой способности ЦМВ в зараженном макроорганизме снижается концентрация хемокинов и ослабляется противовирусная и антибактериальная защита. Другое предположение заключается в том, что кодируемый вирусным геномом хемокиновый рецептор может экспрессироваться на мембране инфицированной клетки, препятствуя распознаванию иммунной системой хозяина. Активация клетки через данный рецептор может служить дополнительным сигналом для усиления вирусной репликации. Третье предположение связано с детекцией Fas-рецептора CD95 (маркер клеточного апоптоза) на мембране Т-лимфоцитов у детей, перенесших острую ЦМВ инфекцию. Повышение данного маркера в сыворотке крови ребенка Л.В. Кравченко с соавторами предлагают использовать для прогнозирования частых заболеваний у детей [14].

Изменение цитокинового статуса способно изменить и формирование адекватного иммунного ответа на иную антигенную агрессию. В частности, выдвигается предположение о том, что врожденный токсоплазмоз носит характер суперинфекции при инаппарантном врожденном инфицировании ЦМВ [76]. По данным исследований W.D. Дёске с соавторами, частота ЦМВ-позитивности в группе пациентов, страдающих атопическим дерматитом, оказалась достоверно выше таковой группы контроля (2,25 / 10000 против 0,74 / 10000), также у пациентов с атопией чаще отмечалась субклиническая активация латентной ЦМВ [36].

Результаты недавних исследований в области герпесвирусов поколебали устоявшееся мнение о том, что вирус ЦМВ, проникая в организм человека, в последующем проявляет симбиотические свойства [46]. Неоднозначное влияние ЦМВИ на иммунную систему человека независимо от характера инфицирования характеризуется угнетением синтеза интерферона, стойким подавлением фагоцитоза и клеточного звена иммунитета, повышением рисков аллергических и аутоиммунных заболеваний [13].

Лабораторное подтверждение ЦМВИ. Наибольшую проблему для неонатологов всегда представляла дифференцировка бактериальной и вирусной этиологии заболевания новорожденного. С появлением экспресс-маркеров бактериального воспаления (гепсидин, прокальцитонин) задача своевременной антибактериальной терапии могла считаться решенной, исходы микробной контамини-

нации стали предсказуемы. Наряду с этим, актуальность стали приобретать исходы заболеваний, обусловленных персистирующей флорой, в том числе, цитомегаловирусом.

В РФ для лабораторного подтверждения ЦМВИ используются:

а) вирусологический метод – выращивание вируса на культуре фибробластов – «золотой стандарт» диагностики – дорогой и трудоемкий метод подтверждения вирусной агрессии;

б) цитологический метод – выявление клеток «совиный глаз» в биологических средах – соскобах, слюне, моче и др. – малобюджетный метод идентификации с крайне низкой чувствительностью;

в) идентификация вируса с помощью специфических антител – реакция иммунофлюоресценции (ИФА) направлена на выявление антигенов вируса в материале с помощью моноклональных антител. Чувствительность метода – 90 %, специфичность – 96 %. Быстрота получения результата и невысокая цена одного исследования делают метод основным в клинической практике;

г) выявление антител к возбудителю в сыворотке пациента иммуноферментным методом – определение антител классов М и G к ЦМВ. Повышение специфических антител к ЦМВ наблюдается лишь со второй недели после первичного контакта с возбудителем, поэтому выявление специфических антител у новорожденного является не свидетельством его инфицирования, а лишь подтверждением напряженного анти-ЦМВ-антителообразования у матери с последующей трансплацентарной передачей плоду. Наряду с этим, в первые дни постнатального инфицирования как при отдельных формах иммунодефицитов с нарушением антителообразования, так и при массивной вирусной агрессии со связыванием материнских антител титруемые уровни иммуноглобулинов не будут убедительно высокими, чтобы подтвердить инфицирование;

д) выявление вируса *per se* методом электронной микроскопии может быть приравнено к методам визуальной объективизации, однако не позволяет обнаружить возбудителя при низкой его концентрации в биологическом материале;

е) выявление вирусных нуклеиновых кислот в биоматериале молекулярно-биологическими методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и реакция молекулярной гибридизации позволяет обнаружить присутствие вируса даже при очень низких концентрациях его в биологическом субстрате (1 молекула ДНК в образце из 10 клеток), признается самым чувствительным и быстрым методом верификации возбудителя в культуре тканей.

Золотым стандартом диагностики ЦМВИ является выделение вируса на культуре фибробластов. Поскольку максимальные риски в плане последствий для здоровья новорожденного несет именно врожденное ЦМВИ, для дородовой диагностики ЦМВ-инфицирования плода могут быть использованы кордоцентез и амниоцентез с выявлением ДНК ЦМВ в амниотической жидкости [67, 84]. Инвазивность процедуры является препятствием к верификации возбудителя на дородовом этапе, в связи с чем диагностика врожденной ЦМВ инфекции строится преимущественно по имеющимся клиническим признакам и по совокупности факторов риска. Альтернативой инвазивным методам исследования на сегодняшний день считается выделение вируса из слюны или мочи [42, 73].

Данные последних лет свидетельствуют о том, что у детей, особенно новорожденных, иммунологические показатели не вполне приемлемы для оценки взвешенных рисков инфицирования, поскольку в первом полугодии жизни в сыворотке крови ребенка могут сохраняться трансплацентарно переданные специфические антитела матери, а синтез собственных антител может осуществляться непропорционально уровню инфицирования, что связывают с несовершенством антителообразования у недоношенных и незрелых детей. Это может быть причиной более чем 35 % диагностических ошибок [31]. Поликлональная активация антител, наблюдаемая у беременной женщины на 32–34 неделе беременности, трансплацентарно «насыщает» плод всем спектром IgG для обеспечения стойкого пассивного иммунитета ребенка на протяжении первых 4–6 месяцев жизни. Обнаружение упомянутых специфических антител в сыворотке крови младенца вовсе не свидетельствует об инфицировании ребенка возбудителем, а напротив, может быть гарантом полученной от матери защиты. Вместе с тем, низкие уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови младенца могут свидетельствовать либо о слабой активации антител у женщины, либо о связывании трансплацентарно переданных антител сразу после рождения инфекционным агентом [10]. В связи с этим предлагался способ диагностики врожденной ЦМВ инфекции, основанный на комплексном вирусологическом и иммунологическом обследовании ретроплацентарной крови, крови матери и ребенка [1], что при отсутствии четких клинических признаков, патогномоничных для ЦМВ, повлечет к более чем четырехкратному увеличению затрат на диагностику у детей с неспецифичными признаками вирусной экспансии.

Поэтому в подавляющем большинстве регионов РФ до настоящего времени пользуются признаками, по которым до появления ПЦР делали суждение о риске заражения ЦМВ. Возможность пер-

вичного заражения ЦМВ или реактивации возбудителя рассматривается по уровням специфических IgM и IgG в сыворотке крови, по их динамике в парных сыворотках, по уровню (индексу) авидности, отражающем процент антител, связанных с антигеном. В частности, индекс авидности более 65 % в первом триместре беременности расценивается как достоверный признак перенесенного ЦМВ-инфицирования [32, 34]. Имеются указания на то, что при рецидивирующем течении ЦМВИ уровни специфических анти-ЦМВ-IgM не повышаются [50], что является основанием для подтверждения первичного инфицирования при выявлении антител этого класса. А.А. Афонин с соавторами предложили способ дифференцировки ЦМВ от иных представителей герпесинфекции по уровням интерлейкинов в пуповинной крови [4].

По существующим стандартам медицинской помощи диагностический поиск этиологического фактора ассоциированных с ЦМВ заболеваний в РФ строится по принципу исключения, при этом затраты на лабораторную диагностику ориентированы лишь на узкий спектр заболеваний, при которых иные патогены исключены. В связи с отсутствием в ряде случаев специфичных для рецидива цитомегаловирусной инфекции клинических синдромов на сегодняшний день подтверждение рецидива ЦМВИ при его бессимптомном течении становится возможно лишь при целенаправленном обследовании пациента молекулярно-биологическим методом. По этой причине считается актуальным целенаправленный поиск и обобщение в диагностические алгоритмы, основанные на совокупности анамнестических и клинических данных, патогномоничных маркеров ЦМВИ. Основы количественного прогноза неблагоприятных состояний у детей были разработаны А.А. Джумагазиевым в 90-х гг. прошлого столетия [10, 11], исследования в этом направлении ведутся до настоящего времени. В доступных для ознакомления работах подобной направленности [7, 8, 15, 18, 23] обрабатывались общие для всех инфекций факторы риска, направленные на дифференцировку заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, либо ориентированные на лабораторную составляющую верификации возбудителя по уровням антителообразования, хотя наиболее достоверным маркером активной ЦМВИ считается обнаружение ДНК-вируса в лейкоцитах крови и в других биологических жидкостях (моча, слюна, вагинальный секрет).

Заключение. Высокая распространенность инфицирования цитомегаловирусом, полиморфизм его клинических проявлений и многогранное негативное влияние на организм ребенка с вовлечением центральной нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, гастроинтестинальной, эндокринной и иммунной систем с высокой вероятностью неблагоприятных исходов в форме задержки физического и нервно-психического развития, стойкого нарушения функции пораженных вирусом систем, присоединением вторичных вирусно-бактериально-грибковых осложнений, обусловленных комплексным влиянием вируса на клеточно-фагоцитарное звено иммунитета, с высокой вероятностью сокращения продолжительности жизни инфицированных в пожилом и старческом возрасте из-за увеличения риска атеросклероза побуждают высказать суждение об эпидемическом неблагополучии населения России XXI века по цитомегалии.

Вышеизложенные аспекты диагностики, опирающиеся преимущественно на лабораторные методы верификации этиологии, при достаточно большом объеме информации о возможных вариантах течения ЦМВИ требуют разработки схем его научного предсказания, основанного на методах доказательной прогностической медицины, которые позволят проводить верификацию неинвазивными методами на долабораторном уровне и оптимизировать использование средств, выделяемых на диагностические нужды.

Список литературы

1. Аксенова, О. А. Пат. 2310851 С1 Рос. Федерация, МПК G01N33/53 Способ диагностики внутриутробных вирусных инфекций у детей / О. А. Аксенова, З. А. Осипова, А. А. Закина, О. В. Тихомирова; заявитель и патентообладатель ФГУ НИИ детских инфекций (RU). – № 2006109653/15; заявл. 27.03.2006; опубл. 20.11.2007. Бюл. № 32.
2. Алибек, К. Инфекция как фактор риска развития атеросклероза : современные представления и перспективы лечения / К. Алибек, А. Пашкова // Лікарська справа. – 2007. – № 3. – С. 3–13.
3. Артемчик, Т. А. Серопозитивные к ЦМВ женщины фертильного возраста – состояние проблемы и пути решения / Т. А. Артемчик // Медицинская панорама. – 2010. – № 6. – С. 58–60.
4. Афонин, А. А. Пат. 2317550 С1 Рос. Федерация, МПК G01N33/68 Способ ранней диагностики цитомегаловирусной инфекции у новорожденных / А. А. Афонин, Л. В. Кравченко, Т. А. Афонина; заявитель и патентообладатель ФГУ Ростовский НИИ акушерства и педиатрии Росздрава. – № 2006123306/15; заявл. 29.06.2006; опубл. 20.02.2008. Бюл. № 5.

5. Бабаченко, И. В. Пат. 2406433 С1 Рос. Федерация, МПК А61В5/00 Способ определения степени тяжести хронического инфекционного мононуклеоза у детей / И. В. Бабаченко, А. С. Левина, С. Г. Григорьев; заявитель и патентообладатель ФМБА ФГУ НИИ детских инфекций. – № 2009138586/14; заявл. 19.10.2009; опубл. 20.12.20. Бюл. № 35.
6. Баранова, И. П. Клинические варианты и классификация цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста / И. П. Баранова, Ж. Н. Керимова, О. А. Коннова, О. Н. Лесина, М. В. Никольская, Л. И. Краснова // *Детские инфекции*. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 22–28.
7. Володин, Н. Н. Методологические аспекты лабораторной диагностики внутриутробных инфекций у детей / Н. Н. Володин, Д. Н. Дегтярев // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2003. – № 3. – С. 7–10.
8. Володин, Н. Н. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей : методическое руководство / Н. Н. Володина. – М. : Всероссийский учебно-научно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию, 2002. – 104 с.
9. Дедов, А. В. Сывороточные маркеры цитомегаловируса при остром коронарном синдроме и их клиническое значение / А. В. Дедов, А. А. Панов // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 62–67.
10. Джумагазиев, А. А. Пат. 2141663 Рос. Федерация. Способ прогнозирования частых респираторных заболеваний у детей. / А. А. Джумагазиев, С. С. Афанасьев, Ф. В. Орлов, О. В. Рубальский; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА. – № 98107710/14, заявл. 24.04.1998, опубл. 20.11.1999, Бюл. № 6.
11. Джумагазиев, А. А. Прогнозирование частых заболеваний у детей экологически неблагоприятного региона / А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, И. А. Аксенов // *Вопросы диагностики в педиатрии*. – 2009. – № 2. – С. 62.
12. Дроздова, М. В. Пути развития гуморальных иммунных реакций слизистых оболочек у детей с различной патологией ЛОР-органов / М. В. Дроздова, А. В. Полевщиков, С. В. Рязанцев // *Отоларингология на рубеже тысячелетий : материалы XVI съезда отоларингологов*. – Сочи, 2001. – С. 407–410.
13. Котлуков, В. К. Иммунореабилитация детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией, протекающей с синдромом бронхиальной обструкции / В. К. Котлуков, Л. Г. Кузьменко, Б. М. Блохин, Н. В. Антипова, Т. С. Николова // *Педиатрия*. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 45–52.
14. Кравченко, Л. В. Пат. 2484474 С1 Рос. Федерация, МПК G01N33/53 Способ прогнозирования частых орви на первом году жизни у детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в первые два месяца жизни / Л. В. Кравченко, А. А. Афонин, М. А. Левкович, М. В. Демидова, А. Ю. Левкович; заявитель и патентообладатель ФГБУ Ростовский НИИ акушерства и педиатрии МЗСР РФ. – № 2012111560/15; заявл. 26.03.2012; опубл. 10.06.2013. Бюл. № 16.
15. Лаврова, Д. Б. Этиология и показатели высокого риска внутриутробного инфицирования плода. / Д. Б. Лаврова, А. В. Михайлова // *Педиатрия*. – 1997. – № 3. – С. 94–100.
16. Морозова, С. В. Морфологические изменения фибробластов при цитомегаловирусной инфекции / С. В. Морозова, Т. Г. Солнышкова, В. И. Шахгильдян, Ю. Г. Пархоменко, Е. А. Никонова, О. А. Тишкевич // *Архив патологии*. – 2006. – № 1. – С. 3–5.
17. Обрядина, А. П. Эффективность иммунотропной терапии часто болеющих детей, имеющих маркеры цитомегаловирусной инфекции / А. П. Обрядина, В. В. Краснов, И. В. Астраханцева, А. А. Кулова, Т. В. Бархатова // *Русский медицинский журнал*. – 2009. – № 15. – С. 978–981.
18. Орехов, К. В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция / К. В. Орехов, М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева // *Детские инфекции*. – 2004. – № 1. – С. 49–55.
19. Покровский, В. И. Инфекционные болезни и эпидемиология / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 816 с.
20. Рыбалкина, Т. Н. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной инфекции / Т. Н. Рыбалкина, Н. В. Каражас, Л. Ф. Евсева // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2000. – № 8. – С. 15–16.
21. Сахарчук, И. И. Впервые установлена типичная органная локализация вирусов в организме человека и их патогенная роль в развитии различных заболеваний / И. И. Сахарчук // *Внутренняя медицина*. – 2009. – № 1–2. – С. 13–14.
22. Сенчук, А. Я. Перинатальные инфекции : практическое пособие / А. Я. Сенчук, З. М. Дубоссарская. – М. : Медицинское информационное агенство, 2005. – 318 с.
23. Серов, В. Н. Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода / В. Н. Серов, И. Б. Манухин, В. Н. Кузьмин // *Акушерство и гинекология*. – 1997. – № 6. – С. 16–19.
24. Симбирцев, А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9–16.
25. Смирнова, А. И. Роль цитомегаловирусов в акушерской патологии и неонатологии / А. И. Смирнова, Е. В. Россихина, Н. С. Дюпина // *Вятский медицинский вестник*. – 2010. – № 4. – С. 41–47.
26. Судакова, Н. М. Распространенность хламидийной, герпетической, цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста / Н. М. Судакова, А. В. Тарасов // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2002. – № 1. – С. 83–85.
27. Тютюнник, В. Л. Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции / В. Л. Тютюнник, Н. В. Орджоникидзе, Н. А. Зыряева // *Акушерство и гинекология*. – 2002. – № 1. – С. 9–12.

28. Чечет, Ю. С. Этиология внутриутробных инфекций и состояние микробиоценоза кишечника у детей – социальных сирот : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. С. Чечет. – Новосибирск, 2007. – 25 с.
29. Чичкова, М. А. Пат. 2257582 С2 Рос. Федерация, МПК G01N33/535 Способ прогнозирования начала клинического течения экссудативного перикардита при крупноочаговом инфаркте миокарда на фоне активации цитомегаловирусной инфекции / М. А. Чичкова; заявитель и патентообладатель М. А. Чичкова – № 2003105766/15; заявл. 27.02.2003; опубл. 27.07.2005. Бюл. 21.
30. Яцык, Г. В. Цитомегаловирусная инфекция / Г. В. Яцык, Н. Д. Одинаева, И. А. Беляева // Практика педиатра. – 2009. – № 10. – С. 5–12.
31. Abraham, M. Serology in congenital infections: Experience in selected symptomatic infants / M. Abraham, P. Abraham, A. K. Jana, K. A. Kuruvilla, T. Cherian, P. D. Moses, E. Mathai, T. J. John, G. Sridharan // Indian Pediatr. – 1999. – Vol. 36, № 7. – P. 697–700.
32. Bodeus, M. Predictive value of maternal IgG avidity for congenital human cytomegalovirus infection / M. Bodeus, P. Goubau // J. Clin. Virol. – 1999. – Vol. 12, № 1. – P. 3–8.
33. Boeckh, M. Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses / M. Boeckh, W. G. Nichols // Herpes. – 2003. – Vol. 10, № 1. – P. 12–16.
34. Chakravarti, A. Relationship of IgG avidity index and IgM levels for the differential diagnosis of primary from recurrent cytomegalovirus infections / A. Chakravarti, B. Kashyap, A. Wadhwa // Iran. J. Allergy Asthma Immunol. – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 197–201.
35. Chebath, J. Constitutive expression of (2'-5') oligo A synthetase confers resistance to picornavirus infection / J. Chebath, P. Benech, M. Revel, M. Vegneron // Nature. – 1987. – Vol. 330, № 6148. – P. 587–588.
36. Döcke, W. D. Subclinical activation of latent cytomegalovirus (CMV) infection and anti-CMV immune response in patients with atopic dermatitis. / W. D. Döcke, C. Kiessling, M. Worm, M. Friedrich, A. Pruss, M. Weitz, S. Prösch, F. Kern, H. D. Volk, W. Sterry, K. Asadullah // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 148, № 5. – P. 954–963.
37. Fiorilli, M. Cell-mediated immunity in human cytomegalovirus infection / M. Fiorilli, M. C. Sirianni, P. Iannetti, A. Pana, M. Divizia, F. Aiuti // Infection and Immunity. – 1982. – Vol. 35, № 3. – P. 1162–1164.
38. Frascaroli, G. Human cytomegalovirus paralyzes macrophage motility through down-regulation of chemokine receptors, reorganization of the cytoskeleton, and release of macrophage migration inhibitory factor / G. Frascaroli, S. Varani, N. Blankenhorn, R. Pretsch, M. Bacher, L. Leng, R. Bucala, M. P. Landini, T. Mertens // J. Immunol. – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 477–488.
39. Frascaroli, G. Human cytomegalovirus subverts the functions of monocytes, impairing chemokine-mediated migration and leukocyte recruitment. / G. Frascaroli, S. Varani, B. Moepps, C. Sinzger, M. P. Landini, T. Mertens // J. Virol. – 2006. – Vol. 80, № 15. – P. 7578–7589.
40. George, M. J. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland / M. J. George, D. R. Snydman, B. G. Werner, J. Griffith, M. E. Falagas, N. N. Dougherty, R. H. Rubin // Am. J. Med. – 1997. – Vol. 103, № 2. – P. 106–113.
41. Gerli, R. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients / R. Gerli, G. Schillaci, A. Giordano, E. B. Bocci, O. Bistoni, G. Vaudo, S. Marchesi, M. Pirro, F. Ragni, Y. Shoenfeld, E. Mannarino // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 22. – P. 2744–2748.
42. Gerna, G. Quantification of human cytomegalovirus viremia by using monoclonal antibodies to different viral proteins / G. Gerna, M. G. Revello, E. Percivalle, M. Zavattoni, M. Parea, M. Battaglia // J. Clin. Microbiol. – 1990. – Vol. 28, № 12. – P. 2681–2688.
43. Goldmacher, V. S. Cell death suppression by cytomegaloviruses / V. S. Goldmacher // Apoptosis. – 2005. – Vol. 10, № 2. – P. 251–265.
44. Gredmark, S. Human cytomegalovirus inhibits differentiation of monocytes into dendritic cells with the consequence of depressed immunological functions / S. Gredmark, C. Soderberg-Naucler // J. Virol. – 2003. – Vol. 77, № 20. – P. 10943–10956.
45. Gredmark, S. Human cytomegalovirus inhibits cytokine-induced macrophage differentiation. / S. Gredmark, T. Tilburgs, C. Soderberg-Naucler // J. Virol. – 2004. – Vol. 78, № 19. – P. 10378–10389.
46. Griffiths, P. D. Cytomegalovirus / P. D. Griffiths, V. C. Emery // Clinical virology / D. D. Richman, R. J. Whitley, F. G. Hayden. – New York : Churchill Livingstone, 1997. – P. 445–470
47. Halwachs-Baumann, G. The congenital cytomegalovirus infection : virus host interaction for defense and transmission / G. Halwachs-Baumann // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2006. – Vol. 7, № 4. – P. 303–312.
48. Hodson, E. M. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants : a systematic review of randomised controlled trials / E. M. Hodson, C. A. Jones, A. C. Webster, G. F. Strippoli, P. G. Barclay, K. Kable, D. Vimalachandra, J. C. Craig // Lancet. – 2005. – Vol. 365, № 9477. – P. 2105–2115.
49. Kamalkumar, B. S. Acute pancreatitis with CMV papillitis and cholangiopathy in a renal transplant recipient / B. S. Kamalkumar, S. K. Agarwal, P. Garg, A. Dinda, S. C. Tiwari // Clin. Exp. Nephrol. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 389–391.

50. Kangro, H. O. Detection of IgM antibodies against cytomegalovirus : comparison of two radioimmunoassays, enzyme-linked immunosorbent assay and immunofluorescent antibody test / H. O. Kangro, J. C. Booth, T. M. Bakir, Y. Tryhorn, S. Sutherland // *J. Med. Virol.* – 1984. – Vol. 14, № 1. – P. 73–80.
51. Kapasi, K. Role of the monocyte in cytomegalovirus-mediated immunosuppression in vitro / K. Kapasi, G. P. Rice // *J. Infect. Dis.* – 1986. – Vol. 154, № 5. – P. 881–884.
52. Komocsi, A. Peripheral blood and granuloma CD4(+)CD28(-) T cells are a major source of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in Wegener's granulomatosis / A. Komocsi, P. Lamprecht, E. Csernok, A. Mueller, K. Holl-Ulrich, U. Seitzer, F. Moosig, A. Schnabel, W. L. Gross // *Am. J. Pathol.* – 2002. – Vol. 160, № 5. – P. 1717–1724.
53. Lee, A. W. Human cytomegalovirus alters localization of MHC class II and dendrite morphology in mature Langerhans cells / A. W. Lee, L. Hertel, R. K. Louie, T. Burster, V. Lacaille, A. Pashine, D. A. Abate, E. S. Mocarski, E. D. Mellins // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, № 6. – P. 3960–3971.
54. Ljungman, P. Workshop of CMV disease: definitions, clinical severity scores, and new syndromes / P. Ljungman, S. A. Plotkin // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* – 1995. – Vol. 99, № 1. – P. 87–89.
55. Martynov, A., Farber, B., Farber S. Pat. 12/931460 US AN PCT/RU2010/000695 Diagnostic method for the prediction of the development of and control over the effectiveness of treatment of cardiovascular illnesses / A. Martynov, B. Farber, S. Farber; Filing date 22.11.2010 Filed 01.02.2011.
56. Michelson, S. Consequences of human cytomegalovirus mimicry / S. Michelson // *Hum. Immunol.* – 2004. – Vol. 65, № 5. – P. 465–475.
57. Mocarski, E. S. Cytomegaloviruses / E. S. Mocarski, T. Shenk, R. Pass // *Fields Virology*. Vol. 2. Fifth edition / D. Knipe, P. Howley. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007. – P. 2701–2772.
58. Mocarski, E. S. Cytomegalovirus biology and replication / E. S. Mocarski // *The human herpesviruses* / B. Roizman, R. J. Whitley, C. Lopez. – New York : Raven Press, 1993. – P. 173–226.
59. Moutaftsi, M. Impaired lymphoid chemokine-mediated migration due to a block on the chemokine receptor switch in human cytomegalovirus-infected dendritic cells / M. Moutaftsi, P. Brennan, S. A. Spector, Z. Tabi // *J. Virol.*, – 2004. – Vol. 78, № 6. – P. 3046–3054.
60. Munro, S. C. Symptomatic infant characteristics of cytomegalovirus disease in Australia / S. C. Munro, D. Trincado, B. Hall, W. D. Rawlinson // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2005. – Vol. 41, № 8. – P. 449–452.
61. Murayama, T. Potential involvement of IL-8 in the pathogenesis of human cytomegalovirus infection / T. Murayama, N. Mukaida, K. S. Khabar, K. Matsushima // *J. of Leukocyte Biol.* – 1998. – Vol. 64, № 1. – P. 62–67.
62. Murayama, T. Human cytomegalovirus induces interleukin-8 production by a human monocytic cell line, THP-1, through acting concurrently on AP-1- and NF-kB-binding sites of the interleukin-8 gene / T. Murayama, Y. Ohara, M. Obuchi, K. S. Khabar, H. Higashi, N. Mukaida, K. Matsushima // *J. Virol.* – 1997. – Vol. 71, № 7. – P. 5692–5695.
63. Ploegh, H. L. Viral strategies of immune evasion / H. L. Ploegh // *Science.* – 1998. – Vol. 280, № 5361. – P. 248–253.
64. Rahbar, A. Human cytomegalovirus infection of endothelial cells triggers platelet adhesion and aggregation / A. Rahbar, C. Soderberg-Naucler // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79, № 4. – P. 2211–2220.
65. Randolph-Habecker, J. Cytomegalovirus mediated myelosuppression / J. Randolph-Habecker, M. Iwata, B. Torok-Storb // *J. Clin. Virol.* – 2002. – Vol. 25, № 2. – P. 51–56.
66. Revello, M. G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant / M. G. Revello, G. Gerna // *Clin. Microbiol. Rev.*, – 2002. – Vol. 15, № 4. – P. 680–715.
67. Revello, M. G. Human cytomegalovirus immediate early messenger RNA in blood of pregnant women with primary infection and of congenitally infected newborns / M. G. Revello, D. Lilleri, M. Zavattoni, M. Stronati, L. Boliani, J. M. Middeldorp, G. Gerna // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 184, № 8. – P. 1078–1081.
68. Reynolds, D. W. Specific cell-mediated immunity in children with congenital and neonatal cytomegalovirus infection and their mothers / D. W. Reynolds, P. H. Dean, R. F. Pass, C. A. Alford // *J. Infect. Dis.* – 1979. – Vol. 140, № 4. – P. 493–499.
69. Rodriguez-Pla, A. Vasculitis and systemic infections / A. Rodriguez-Pla, J. H. Stone // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 39–47.
70. Rubin, R. H. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the “silo hypothesis” / R. H. Rubin // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 399–407.
71. Schrier, R. D. Recent clinical isolates of cytomegalovirus suppress human cytomegalovirus-specific human leukocyte antigen-restricted cytotoxic T-lymphocyte activity / R. D. Schrier, M. B. Oldstone // *J. Virol.* – 1986. – Vol. 59, № 1. – P. 127–131.
72. Schrier, R. D. Suppression of natural killer cell activity and T cell proliferation by fresh isolates of human cytomegalovirus / R. D. Schrier, G. P. Rice, M. B. Oldstone // *J. Infect. Dis.* – 1986. – Vol. 153, № 6. – P. 1084–1091.
73. Shoby, C. T. Human cytomegalovirus perinatal infections in a tertiary care setting / C. T. Shoby, R. Solomon, K. A. Kuruvilla, A. K. Jana, M. Abraham, G. J. Finny, S. C. Kuppachi, R. Kannangai, G. Sridharan // *Indian. Pediatr.* – 2002. – Vol. 39, № 6. – P. 561–564.

74. Simmons, P. Mechanisms of cytomegalovirus-mediated myelosuppression : perturbation of stromal cell function versus direct infection of myeloid cells / P. Simmons, K. Kaushansky, B. Torok-Storb // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87, № 4. – P. 1386–1390.
75. Sinzger, C. Human cytomegalovirus cell tropism and pathogenesis / C. Sinzger, G. Jahn // Intervirology. – 1996. – Vol. 39, № 5–6. – P. 302–319.
76. Stagno, S. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections / S. Stagno, D. W. Reynolds, C. S. Amos, A. J. Dahle, F. P. McCollister, I. Mohindra, R. Ermocilla, C. A. Alford // Pediatrics. – 1977. – Vol. 59, № 5. – P. 669–678.
77. Streblov, D. N. Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus / D. N. Streblov, S. L. Orloff, J. A. Nelson // Curr. Opin. Immunol. – 2007. – Vol. 19, № 5. – P. 577–582.
78. Thewissen, M. CD4+CD28null T cells in autoimmune disease : pathogenic features and decreased susceptibility to immunoregulation / M. Thewissen, V. Somers, N. Hellings, J. Fraussen, J. Damoiseaux, P. Stinissen // J. Immunol. – 2007. – Vol. 179, № 10. – P. 6514–6523.
79. Van de Berg, P. J. Human cytomegalovirus induces systemic immune activation characterized by a type 1 cytokine signature / P. J. Van de Berg, K. M. Heutinck, R. Raabe, R. C. Minnee, S. L. Young, K. A. van Donselaar-van der Pant, F. J. Bemelman, R. A. van Lier, I. J. ten Berge // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202, № 5. – P. 690–699.
80. Van Leeuwen, E. M. Emergence of a CD4+CD28- granzyme B+, cytomegalovirus-specific T cell subset after recovery of primary cytomegalovirus infection / E. M. Van Leeuwen, E. B. Remmerswaal, M. T. Vossen, A. T. Rowshani, P. M. Wertheim-van Dillen, R. A. van Lier, I. J. ten Berge // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173, № 3. – P. 1834–1841.
81. Varani, S. Human cytomegalovirus inhibits the migration of immature dendritic cells by down-regulating cell-surface CCR1 and CCR5 / S. Varani, G. Frascaroli, M. Homman-Loudiyi, S. Feld, M. P. Landini, C. Soderberg-Naucler // J. Leukoc. Biol. – 2005. – Vol. 77, № 2. – P. 219–228.
82. Yoshimura, T. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that shares sequence homology with other host defense cytokines / T. Yoshimura, K. Matsushima, J. J. Oppenheim, E. J. Leonard // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1987. – Vol. 84, № 24. – P. 9233–9237.
83. Yu, Y. Human cytomegalovirus major immediate-early proteins and simian virus 40 large T antigen can inhibit apoptosis through activation of the phosphatidylinositide 3'-OH kinase pathway and the cellular kinase Akt / Y. Yu, J. C. Alwine // J. Virol. – 2002. – Vol. 76, № 8. – P. 3731–3738.
84. Zanghellini, F. Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features / F. Zanghellini, S. B. Boppana, V. C. Emery, P. D. Griffiths, R. F. Pass // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 180, № 3. – P. 702–707.

References

1. Aksenova O. A., Osipova Z. A., Zakina A. A., Tikhomirova O. V. *Sposob diagnostiki vnutriutrobnyh virusnyh infektsii u detei* [Method for the diagnosis of intrauterine virus infections in children: a patent for the invention]. RF patent, no. 2310851, 2007.
2. Alibek K., Pashkova A. Infekcija kak faktor riska razvitiya ateroskleroza: sovremennye predstavleniya i perspektivy lecheniya [Infection as a risk factor for atherosclerosis: modern concepts and prospects for treatment]. *Likarska sprava* [Medical practice], 2007, vol. 3, pp. 3–13.
3. Artemchik T. A. Seropozitivnye k CMV zhenshhiny fertill'nogo vozrasta – sostojanie problemy i puti resheniya [CMV seropositive women of childbearing age – state problems and solutions]. *Medicinskaja panorama* [Medical panorama], 2010. vol. 6. pp. 58–60.
4. Afonin A. A., Kravchenko L. V., Afonina T. A. *Sposob rannei diagnostiki tsitomegalovirusnoi infektsii u novorozhdennyh* [The method of early diagnosis of CMV infection in newborns] RF patent, no. 2317550, 2008.
5. Babachenko I. V., Levin A. S., Grigoriev S. G. *Sposob opredeleniya stepeni tyazhesti hronicheskogo infektsionnogo mononukleozu u detei* [The method for determining the severity of chronic infectious mononucleosis in children] RF patent, no. 2406433, 2009.
6. Baranova I. P., Kerimova Zh. N., Konnova O. A., Lesina O. N., Nikol'skaya M. V., Krasnova L. I. Klinicheskie varianty i klassifikatsiya tsitomegalovirusnoi infektsii u detei rannego vozrasta [Clinical types and classification of cytomegalovirus infection in infants]. *Detskie infektsii* [Kids infection], 2010, vol. 9, no. 2, pp. 22–28.
7. Volodin N. N., Degtyarev D.N. Metodologicheskie aspekty laboratornoi diagnostiki vnutriutrobnyh infektsii u detei [Methodological aspects of laboratory diagnosis of intrauterine infections in children]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. 2003, vol. 3, pp. 7–10
8. Volodin N. N. Protokoly diagnostiki, lecheniya i profilaktiki vnutriutrobnyh infektsii u novorozhdennyh detei [Minutes of diagnostics, treatment and prevention of intrauterine infections in newborns. Methodological guideline]. Moscow, Russian educational, scientific and methodological center for continuing medical and pharmaceutical education, 2002, 104 p.
9. Dedov A. V., Panov A.A. Syvorotochnye markery tsitomegalovirusa pri ostrom koronarnom sindrome i ih klinicheskoe znachenie [Serum markers of cytomegalovirus in acute coronary syndrome and their clinical significance]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 62–67.

10. Dzhumagaziev A. A., Afanas'ev S. S., Orlov F. V., Rubal'skii O. V. *Sposob prognozirovaniya chastykh respiratornykh zabolevanii u detei* [A method of predicting frequent respiratory diseases in children]. RF patent, no. 2141663, 1999.
11. Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Aksenov I. A. Prognozirovanie chastykh zabolevanii u detei ekologicheski neblagopriyatnogo regiona. [Prediction of common diseases in children in the environmentally unfriendly region]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* [Pediatric diagnostics], 2009, vol. 2, pp. 62.
12. Drozdova M. V., Polevshchikov A. V., Ryazantsev S. V. Puti razvitiya gumoral'nykh immunnykh reaktsii slizistykh obolochek u detei s razlichnoi patologiei LOR-organov [Ways of development of humoral immune responses in children mucous membranes with different pathologies in otolaryngology]. *Materialy XVI s'ezda otolaringologov "Otolaringologiya na rubezhe tysyacheletii"*. [Materials of the XVI Congress of "Otolaryngology on the eve of the millennium"]. Sochi, 2001, pp.407–410.
13. Kotlukov V. K., Kuz'menko L. G., Blokhin B. M., Antipova N. V., Nikolova T. S. Immunoreabilitatsiya detei rannego vozrasta s tsitomegalovirusnoi infektsiei, protekayuschei s sindromom bronhial'noi obstruktsii [Immunorehabilitation of infants with CMV developing along with bronchial obstruction syndrome]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2007, vol. 86, no.1, pp. 45–52.
14. Kravchenko L. V., Afonin A. A., Levkovich M. A., Demidova M. V., Levkovich A. Yu. *Sposob prognozirovaniya chastykh orvi na pervom godu zhizni u detei, perenesshih tsitomegalovirusnyu infektsiyu v pervye dva mesyatsa zhizni* [The method of predicting ARVI in the first year of life in children undergoing cytomegalovirus infection in the first two months of life]. RF patent, no. 2484474, 2013.
15. Lavrova D. B. Etiologiya i pokazateli vysokogo riska vnutritrobnogo infitsirovaniya ploda [Etiology and indicators of high risk of intrauterine infection of the fetus]. *Pediatriya* [Pediatrics], 1997, vol. 3. pp.94–100.
16. Morozova S. V., Solnyshkova T. G., Shakhgildyan V. I., Parkhomenko Yu. G., Nikonova E. A., Tishkevich O.A. Morfologicheskie izmeneniya fibroblastov pri tsitomegalovirusnoi infektsii [Morphological changes in fibroblasts cytomegalovirus infection]. *Arhiv patologii* [Archives of Pathology], 2006, no. 1, pp. 3–5.
17. Obryadina A. P., Krasnov V. V., Astrahantseva I. V., Kulova A. A., Barhatova T. V. Effektivnost' immunotropnoi terapii chasto boleyuschih detei, imeyuschih markery tsitomegalovirusnoi infektsii [Effectiveness of immunotropic therapy of sickly children with cytomegalovirus infection markers]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Journal of Medicine], 2009, vol. 15, pp. 978–981.
18. Orekhov K. V., Golubeva M. V., Barycheva L. Yu. Vrozhdannaya tsitomegalovirusnaya infektsiya [Congenital cytomegalovirus infection]. *Detskie infektsii* [Childhood infection]. 2004, vol. 1, pp. 49–55.
19. Pokrovskii V. I., Pak S. G., Briko N. I., Danilkin B. K. *Infektsionnye bolezni i epidemiologiya. 2-e izd.* [Infectious diseases and epidemiology. 2-nd ed.]. Moscow, GEOTAR Media, 2007, 816 p.
20. Rybalkina T. N., Karazhas N. V., Evseeva L. F. Laboratornaya diagnostika tsitomegalovirusnoi infektsii [Laboratory diagnosis of cytomegalovirus infection]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics], 2000, no. 8, pp. 15–16.
21. Sakharchuk I. I. Vpervye ustanovlena tipichnaya organnaya lokalizatsiya virusov v organizme cheloveka i ih patogennaya rol' v razvitii razlichnykh zabolevanii [First established a typical organ localization of viruses in the human body and their pathogenic role in the development of various diseases]. *Vnutrennyaya meditsina* [Internal Medicine], 2009, vol. 1, pp. 13–14.
22. Senchuk A. J. Perinatal'nye infekcii: Prakticheskoe posobie [Perinatal infections: A practical guide]. Ed. A. J. Senchuk, Z. M. Dubossarskaya. Moscow, Medicinskoe informacionnoe agenstvo [Medical information agency], 2005, 318 p.
23. Serov V. N., Manukhin I. B., Kuz'min V. N. Tsitomegalovirusnaya infektsiya v patologii beremennosti i ploda [Cytomegalovirus infection in pregnancy and fetal pathology]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 1997, vol. 6, pp. 16–19.
24. Simbirtsev A. S. Tsitokiny – novaya sistema regulyatsii zaschitnykh reaktcii organizma [Cytokines – a new system of regulation of defense reactions]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and Inflammation], 2002, vol. 1, no. 1, pp. 9–16.
25. Smirnova A. I., Rossikhina E. V., Dyupina N. S. Rol' tsitomegalovirusov v akusherskoi patologii i neonatologii [The role of cytomegalovirus disease in obstetric and neonatology]. *Vyatskii meditsinskii vestnik* [Vyatsky Medical Bulletin], 2010, vol. 4, pp. 41–47.
26. Sudakova N. M., Tarasov A. V. Rasprostranennost' hlamidiinoi, gerpeticheskoi, tsitomegalovirusnoi infektsii u detei rannego vozrasta [The prevalence of chlamydial, herpetic, cytomegalovirus infection in infants]. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal* [Far East Medical Journal], 2002, vol. 1, pp. 83–85.
27. Tyutyunnik V. L., Ordzhonikidze N. V., Zyryaeva N. A. Perinatal'nye aspekty tsitomegalovirusnoi infektsii [Perinatal aspects of cytomegalovirus infection]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2002, vol. 1, pp. 9–12.
28. Chechet Yu. S. *Etiologiya vnutritrobnnykh infektsii i sostoyanie mikrobiotsenoza kishhechnika u detei - sotsial'nykh sirot. Avtoreferat dissertatsii kandidata medicinskih nauk* [Etiology of intrauterine infections and bowel microbiocenosis in children - social orphans. Abstracts thesis of candidate of medical sciences]. Novosibirsk, 2007, 25 p.
29. Chichkova M. A. *Sposob prognozirovaniya nachala klinicheskogo techeniya ekssudativnogo perikardita pri krupnoochagovom infarkte miokarda na fone aktivatsii tsitomegalovirusnoi infektsii* [A method of predicting the beginning of the clinical course of pericardial effusion with macrofocal myocardial infarction on the background activation of cytomegalovirus infection]. RF patent, no. 2257582, 2005.

30. Yatsyk G. V., Odinaeva N. D., Belyaeva I. A. Tsitomegalovirusnaya infektsiya [Cytomegalovirus]. *Praktika pediatria* [Practice pediatrician], 2009, vol. 10, pp. 5–12.
31. Abraham M., Abraham P., Jana A. K., Kuruvilla K. A., Cherian T., Moses P. D., Mathai E., John T. J., Sridharan G. Serology in congenital infections: Experience in selected symptomatic infants. *Indian Pediatr.*, 1999, vol. 36, no. 7, pp. 697–700.
32. Bodeus M., Goubau P. Predictive value of maternal IgG avidity for congenital human cytomegalovirus infection. *J. Clin. Virol.*, 1999, vol. 12, no. 1, pp. 3–8.
33. Boeckh M., Nichols W. G. Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses. *Herpes*, 2003, vol. 10, no. 1, pp. 12–16.
34. Chakravarti A., Kashyap B., Wadhwa A. Relationship of IgG avidity index and IgM levels for the differential diagnosis of primary from recurrent cytomegalovirus infections. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.*, 2007, vol. 6, no. 4, pp. 197–201.
35. Chebath J., Benech P., Revel M., Vegneron M. Constitutive expression of (2'-5') oligosynthetase confers resistance to picornavirus infection. *Nature*, 1987, vol. 330, no. 6148, pp.587–588.
36. Döcke W. D. Kiessling C., Worm M., Friedrich M., Pruss A., Weitz M., Prösch S., Kern F., Volk H. D., Sterry W., Asadullah K. Subclinical activation of latent cytomegalovirus (CMV) infection and anti-CMV immune response in patients with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2003, vol. 148, no. 5, pp. 954–963.
37. Fiorilli M., Sirianni M.C., Iannetti P., Pana A., Divizia M., Aiuti F. Cell-mediated immunity in human cytomegalovirus infection. *Infection and Immunity*, 1982, vol.35, no. 3, pp.1162–1164.
38. Frascaroli G., Varani S., Blankenhorn N., Pretsch R., Bacher M., Leng L., Bucala R., Landini M.P., Mertens T. Human cytomegalovirus paralyzes macrophage motility through down-regulation of chemokine receptors, reorganization of the cytoskeleton, and release of macrophage migration inhibitory factor. *J. Immunol*, 2009, vol. 182, no. 1, pp. 477–488.
39. Frascaroli G., Varani S., Moepps B., Sinzger C., Landini M. P., Mertens T. Human cytomegalovirus subverts the functions of monocytes, impairing chemokine-mediated migration and leukocyte recruitment. *J. Virol.*, 2006, vol. 80, no. 15, pp.7578–7589.
40. George M. J., Snyderman D. R., Werner B. G., Griffith J., Falagas M. E., Dougherty N. N., Rubin R. H. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. *Am. J. Med.*, 1997, vol. 103, no. 2, pp. 106–113.
41. Gerli R., Schillaci G., Giordano A., Bocci E. B., Bistoni O., Vaudo G., Marchesi S., Pirro M., Ragni F., Shoenfeld Y., Mannarino E. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 22, pp. 2744–2748.
42. Gerna G., Revello M. G., Percivalle E., Zavattoni M., Parea M., Battaglia M. Quantification of human cytomegalovirus viremia by using monoclonal antibodies to different viral proteins. *J. Clin. Microbiol.*, 1990, vol. 28, no. 12, pp. 2681–2688.
43. Goldmacher V. S. Cell death suppression by cytomegaloviruses. *Apoptosis*, 2005, vol. 10, no. 2, pp. 251–265.
44. Gredmark S., Soderberg-Naucler C. Human cytomegalovirus inhibits differentiation of monocytes into dendritic cells with the consequence of depressed immunological functions. *J. Virol.*, 2003, vol. 77, no. 20, pp. 10943–10956.
45. Gredmark S., Tilburgs T., Soderberg-Naucler C. Human cytomegalovirus inhibits cytokine-induced macrophage differentiation. *J. Virol.*, 2004, vol. 78, no. 19, pp. 10378–10389.
46. Griffiths P. D., Emery V. C. *Cytomegalovirus*. In: D. D. Richman, R. J. Whitley, F. G. Hayden Clinical virology. New York, Churchill Livingstone, 1997, pp. 445–470.
47. Halwachs-Baumann, G. The congenital cytomegalovirus infection: virus host interaction for defense and transmission. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2006, vol. 7, no. 4, pp. 303–312.
48. Hodson E. M., Jones C. A., Webster A. C., Strippoli G. F., Barclay P. G., Kable K., Vimalachandra D., Craig J. C. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*, 2005, vol. 365, no. 9477, pp. 2105–2115.
49. Kamalkumar B. S., Agarwal S. K., Garg P., Dinda A., Tiwari S. C. Acute pancreatitis with CMV papillitis and cholangiopathy in a renal transplant recipient. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2009, vol. 13, no. 4, pp. 389–391.
50. Kangro H. O. Booth J. C., Bakir T. M., Tryhorn Y., Sutherland S. Detection of IgM antibodies against cytomegalovirus: comparison of two radioimmunoassays, enzyme-linked immunosorbent assay and immunofluorescent antibody test. *J. Med. Virol.*, 1984, vol. 14, no. 1, pp. 73–80.
51. Kapasi K., Rice G. P. Role of the monocyte in cytomegalovirus-mediated immunosuppression in vitro. *J. Infect. Dis.*, 1986, vol. 154, no. 5, pp. 881–884.
52. Komocsi A., Lamprecht P., Csernok E., Mueller A., Holl-Ulrich K., Seitzer U., Moosig F., Schnabel A., Gross W. L. Peripheral blood and granuloma CD4(+)CD28(-) T cells are a major source of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in Wegener's granulomatosis. *Am. J. Pathol.*, 2002, vol. 160, no. 5, pp. 1717–1724.

53. Lee A. W., Hertel L., Louie R. K., Burster T., Lacaille V., Pashine A., Abate D. A., Mocarski E. S., Mellins E. D. Human cytomegalovirus alters localization of MHC class II and dendrite morphology in mature Langerhans cells. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 6, pp. 3960–3971.
54. Ljungman P., Plotkin S. A. Workshop of CMV disease: definitions, clinical severity scores, and new syndromes. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, 1995, vol. 99, no. 1, pp. 87–89.
55. Martynov A., Farber B., Farber S. *Diagnostic method for the prediction of the development of and control over the effectiveness of treatment of cardiovascular illnesses*. US Patent, no. 12/931460, 2011.
56. Michelson S. Consequences of human cytomegalovirus mimicry. *Hum. Immunol.*, 2004, vol. 65, no. 5, pp. 465–475.
57. Mocarski E. S., Shenk T., Pass R. *Cytomegaloviruses*. In: D. Knipe, P. Howley. *Fields Virology*. Vol. 2. Fifth edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2007, pp. 2701–2772.
58. Mocarski E. S. Cytomegalovirus biology and replication. In: B. Roizman, R. J. Whitley, C. Lopez. *The human herpesviruses*. New York, Raven Press, 1993, pp. 173–226.
59. Moutaftsi M., Brennan P., Spector S.A., Tabi Z. Impaired lymphoid chemokine-mediated migration due to a block on the chemokine receptor switch in human cytomegalovirus-infected dendritic cells. *J. Virol.*, 2004, vol. 78, no. 6, pp. 3046–3054.
60. Munro S. C., Trincado D., Hall B., Rawlinson W. D. Symptomatic infant characteristics of cytomegalovirus disease in Australia. *J. Paediatr. Child. Health.*, 2005, vol. 41, no. 8, pp. 449–452.
61. Murayama T., Mukaida N., Khabar K. S., Matsushima K. Potential involvement of IL-8 in the pathogenesis of human cytomegalovirus infection. *J. of Leukocyte Biol.*, 1998, vol. 64, no. 1, pp. 62–67.
62. Murayama T., Ohara Y., Obuchi M., Khabar K. S., Higashi H., Mukaida N., Matsushima K. Human cytomegalovirus induces interleukin-8 production by a human monocytic cell line, THP-1, through acting concurrently on AP-1- and NF- κ B-binding sites of the interleukin-8 gene. *J. Virol.*, 1997, vol. 71, no. 7, pp. 5692–5695.
63. Ploegh H. L. Viral strategies of immune evasion. *Science*, 1998, vol. 280, no. 5361, pp. 248–253.
64. Rahbar A., Soderberg-Naucler C. Human cytomegalovirus infection of endothelial cells triggers platelet adhesion and aggregation. *J. Virol.*, 2005, vol. 79, no. 4, pp. 2211–2220.
65. Randolph-Habecker J., Iwata M., Torok-Storb B. Cytomegalovirus mediated myelosuppression. *J. Clin. Virol.*, 2002, vol. 25, no. 2, pp. 51–56.
66. Revello M. G., Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, vol. 15, no. 4, pp. 680–715.
67. Revello M. G., Lilleri D., Zavattoni M., Stronati M., Bollani L., Middeldorp J. M., Gerna G. Human cytomegalovirus immediate early messenger RNA in blood of pregnant women with primary infection and of congenitally infected newborns. *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 184, no. 8, pp. 1078–1081.
68. Reynolds D. W., Dean P. H., Pass R. F., Alford C. A. Specific cell-mediated immunity in children with congenital and neonatal cytomegalovirus infection and their mothers. *J. Infect. Dis.*, 1979, vol. 140, no. 4, pp. 493–499.
69. Rodriguez-Pla A., Stone J. H. Vasculitis and systemic infections. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2006, vol. 18, no. 1, pp. 39–47.
70. Rubin R. H. The pathogenesis and clinical management of cytomegalovirus infection in the organ transplant recipient: the end of the “silo hypothesis”. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 20, no. 4, pp. 399–407.
71. Schrier R. D., Oldstone M. B. Recent clinical isolates of cytomegalovirus suppress human cytomegalovirus-specific human leukocyte antigen-restricted cytotoxic T-lymphocyte activity. *J. Virol.*, 1986, vol. 59, no. 1, pp. 127–131.
72. Schrier R. D., Rice G. P., Oldstone M. B. Suppression of natural killer cell activity and T cell proliferation by fresh isolates of human cytomegalovirus. *J. Infect. Dis.*, 1986, vol. 153, no. 6, pp. 1084–1091.
73. Shoby C. T., Soloman R., Kuruvilla K. A., Jana A. K., Abraham M., Finny G. J., Kuppachi S. C., Kannangai R., Sridharan G. Human cytomegalovirus perinatal infections in a tertiary care setting. *Indian. Pediatr.*, 2002, vol. 39, no. 6, pp. 561–564.
74. Simmons P., Kaushansky K., Torok-Storb B. Mechanisms of cytomegalovirus-mediated myelosuppression: perturbation of stromal cell function versus direct infection of myeloid cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1990, vol. 87, no. 4, pp. 1386–1390.
75. Sinzger C., Jahn G. Human cytomegalovirus cell tropism and pathogenesis. *Intervirology*, 1996, vol. 39, no. 5–6, pp. 302–319.
76. Stagno S., Reynolds D. W., Amos C. S., Dahle A. J., McCollister F. P., Mohindra I., Ermocilla R., Alford C. A. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Pediatrics*, 1977, vol. 59, no. 5, pp. 669–678.
77. Streblow D. N., Orloff S. L., Nelson J. A. Acceleration of allograft failure by cytomegalovirus. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007, vol. 19, no. 5, pp. 577–582.
78. Thewissen M., Somers V., Hellings N., Fraussen J., Damoiseaux J., Stinissen P. CD4+CD28null T cells in autoimmune disease: pathogenic features and decreased susceptibility to immunoregulation. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 10, pp. 6514–6523.
79. Van de Berg P. J., Heutinck K. M., Raabe R., Minnee R. C., Young S. L., van Donselaar-van der Pant K. A., Bemelman F. J., Lier R. A., Berge I. J. Human cytomegalovirus induces systemic immune activation characterized by a type 1 cytokine signature. *J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 202, no. 5, pp. 690–699.

80. Van Leeuwen E. M., Remmerswaal E. B., Vossen M. T., Rowshani A. T., Wertheim-van Dillen P. M., Lier R. A., Berge I. J. Emergence of a CD4+CD28- granzyme B+, cytomegalovirus-specific T cell subset after recovery of primary cytomegalovirus infection. *J. Immunol.*, 2004, vol. 173, no. 3, pp. 1834–1841.

81. Varani S., Frascaroli G., Homman-Loudiyi M., Feld S., Landini M. P., Soderberg-Naucler C. Human cytomegalovirus inhibits the migration of immature dendritic cells by down-regulating cell-surface CCR1 and CCR5. *J. Leukoc. Biol.*, 2005, vol. 77, no. 2, pp. 219–228.

82. Yoshimura T., Matsushima K., Oppenheim J. J., Leonard E. J. Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that shares sequence homology with other host defense cytokines. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1987, vol. 84, no. 24, pp. 9233–9237.

83. Yu Y., Alwine J. C. Human cytomegalovirus major immediate-early proteins and simian virus 40 large T antigen can inhibit apoptosis through activation of the phosphatidylinositol 3'-OH kinase pathway and the cellular kinase Akt. *J. Virol.*, 2002, vol. 76, no. 8, pp. 3731–3738.

84. Zanghellini F., Boppa S. B., Emery V. C., Griffiths P. D., Pass R. F. Asymptomatic primary cytomegalovirus infection: virologic and immunologic features. *J. Infect. Dis.*, 1999, vol. 180, no. 3, pp. 702–707.

УДК 612.616.2+541.515

© А.А. Николаев, П.В. Логинов, Р.В. Ветошкин, 2014

УЧАСТИЕ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В ФУНКЦИИ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Николаев Александр Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой химии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Логинов Павел Вадимович, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры химии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Ветошкин Роман Валерьевич, врач-уролог, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2, тел. (8512) 58-76-64, e-mail: gkb3@mail.ru.

Представленный обзор описывает участие свободных радикалов в физиологических функциях спермы. Свободные радикалы – атом или молекула, имеющие на внешней оболочке один или несколько неспаренных электронов, в норме постоянно встречаются в семенной плазме. Первичный супероксид-радикал дает начало активным формам кислорода, участвующим в регуляции физиологических процессов. Активные формы кислорода генерируются эндогенно и за счет экзогенных факторов. Антиокислители действуют как антагонисты свободных радикалов, помогая поддерживать свободнорадикальный метаболизм на уровне гомеостаза. Физиологически свободные радикалы участвуют в созревании спермы, управляют капациацией, гиперактивацией, акросомальной реакцией и проникновением сперматозоида в ооцит. В условиях интенсификации процессов перекисного окисления липидов и белков возникают патологические состояния, ведущие к повреждению ДНК и апоптозу сперматозоидов. Равновесие между окислительным и антиокислительным компонентами в мужской репродуктивной системе является залогом ее нормального функционирования.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, активные формы кислорода, антиокислители, свободные радикалы, функция спермы, сперматозоиды, акросомальная реакция, капациация, оплодотворение.

FREE RADICAL PARTICIPATION IN SPERMATOZOID FUNCTION

Nikolaev Aleksandr A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Loginov Pavel V., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Vetoshkin Roman V., Urologist, Municipal Clinical Hospital No 3 n. a. S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel: (8512) 58-76-64, e-mail: gkb3@mail.ru.

The survey deals with free radical participation in sperm physiology. Free radicals are atoms or molecules with unpaired electrons in the outer shell. Normally they are present constantly in the seminal plasma. Primary superoxide radical gives rise to reactive oxygen species participating in regulating physiological processes. Reactive oxygen species are generated endogenously and owing to exogenous factors. Antioxidants act as antagonists of free radicals, help-

ing to maintain free radical metabolism at the level of homeostasis. Physiologically free radicals participate in sperm maturation, control capacitation, hyperactivation, the acrosome reaction and spermatozoid penetration into oocyte. At the same time under conditions of intensification of lipid and protein peroxidation processes, pathological states emerge which lead to DNA damage and spermatozoon apoptosis. Equilibrium between oxidative and antioxidative components in male reproductive system is the condition of its normal functioning.

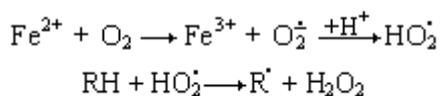
Key words: *lipid peroxidation, active oxygen species, antioxidants, free radicals, sperm function, spermatozoa, acrosome reaction, capacitation, fertilization.*

Все радикалы, образующиеся в живом организме, можно разделить на природные и чужеродные. В свою очередь, природные радикалы подразделяются на первичные, вторичные и третичные [3]. Первичными можно назвать радикалы, образование которых осуществляется при участии определенных ферментных систем. Прежде всего, к ним относятся радикалы (семихиноны), образующиеся в реакциях таких переносчиков электронов, как коэнзим Q (обозначим радикал как Q[•]) и флавопротеины. Два других радикала – супероксид (‘OO’) и монооксид азота (‘NO’) также выполняют полезные для организма функции.

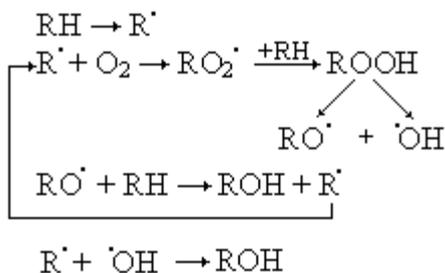
Из первичного радикала – супероксида, а также в результате других реакций в организме образуются весьма активные молекулярные соединения: перекись водорода, гипохлорит и гидроперекиси липидов [3]. Такие молекулы наряду с радикалами получили в англоязычной литературе название «reactive species», что в русской литературе чаще всего переводится как «активные формы». Чтобы провести водораздел между радикалами и молекулярными продуктами, предлагаются термины «активные формы кислорода, азота и хлора» [5]. К активным формам кислорода относятся супероксид, радикал гидроксила, перекись водорода и синглетный кислород. Окись азота и результат ее взаимодействия с супероксидом – пероксинитрит предлагается называть активными формами азота. Активной формой хлора можно назвать гипохлорит, образуемый в реакции перекиси водорода с ионом хлорида, которую катализирует фермент миелопероксидаза [3].

Супероксидный анион-радикал O₂^{•-}, а также его кислая форма HO₂[•] являются основными формами активизированных кислородных метаболитов (АКМ), от наличия которых зависит степень активации ПОЛ. Вместе с тем радикалы HO₂[•] и O₂^{•-} способны взаимодействовать между собой с образованием соединений нерадикальной природы, что очень важно с точки зрения регуляции свободнорадикальных процессов. О роли радикального окисления применительно к биологическим системам стали серьезно говорить в последние десятилетия [1, 4].

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) как выражение процессов свободнорадикального окисления (СРО) – физиологически необходимый процесс, который непрерывно протекает в норме во всех тканях живых организмов [3]. Зарождение цепи липопероксидации происходит под действием супероксидного анион-радикала O₂^{•-}, либо его кислой формы HO₂[•], которые, в свою очередь, могут возникнуть в присутствии ионов металлов переменной валентности, например, Fe²⁺ [2]:



Процесс липопероксидации можно схематично представить следующим образом:



В этой схеме RH – ненасыщенный фосфолипид, RO₂[•] – пероксидный радикал, ROOH – гидроперекись, ROH – гидроксипроизводный продукт первичного окисления фосфолипида.

Антиокислители действуют как антагонисты свободных радикалов и помогают удерживать свобод-

ные радикалы на уровне гомеостаза, чтобы поддержать физиологическую функцию и предотвратить патологические эффекты из-за развития окислительного стресса (ОС) [8, 19]. ОС – это состояние, когда развивается дисбаланс между активными формами кислорода и антиокислительной активностью.

Такая ситуация может развиваться в трех случаях, когда:

- 1) концентрация активных форм кислорода значительно возрастает;
- 2) существенно снижается уровень антиоксидантов;
- 3) происходит комбинация первых двух вариантов [7, 18].

В физиологических условиях свободные радикалы влияют на созревание спермы, капацитацию, гиперактивацию и акросомальную реакцию.

Данный обзор описывает участие свободных радикалов в физиологических функциях спермы. Активные формы кислорода, которые, в конечном счете, оказываются в семенной плазме и проявляют свои эффекты на сперматозоиды, могут возникать из различных источников, которые могут быть эндогенными или внешними.

Эндогенные источники активных форм кислорода. Сперма состоит из различных типов клеток, таких, как зрелые и незрелые сперматозоиды, круглые клетки различных стадий сперматогенеза, лейкоциты и эпителиальные клетки. Из них лейкоциты (нейтрофилы и макрофаги) и незрелые сперматозоиды являются двумя главными источниками активных форм кислорода (АФК) [16, 28]. Полиморфноядерные лейкоциты (PMN) (50–60 % всех лейкоцитов) и макрофаги (20–30 % всех лейкоцитов) происходят из простаты и семенных пузырьков [28]. Как один из основных инструментов борьбы с болезнетворными микроорганизмами лейкоциты производят высокие уровни АФК [26]. Конкретнее, когда лейкоциты сталкиваются с микроорганизмом, в них через систему никотинадениндинуклеотидфосфата (NADPH) начинается продукция активных форм кислорода. Во время инфекции значительно увеличенные уровни лейкоцитов приводят к производству большого количества АФК с неблагоприятным воздействием на сперму. Кроме того, увеличение провоспалительных белков-регуляторов и снижение активности ферментативного звена антиоксидантной системы приводит к увеличенным уровням АФК [6, 28].

Внешние источники активных форм кислорода. Наряду с эндогенными источниками АФК есть многочисленные внешние источники, которые производят АФК в патологическом количестве. К этим источникам относят индустриальные поллютанты, курение, алкоголь, повреждение спинного мозга и варикозное расширение вен семенного канатика.

Физиологическая роль активных форм кислорода. Помимо известных патологических эффектов, которые являются последствием лишнего производства активных форм кислорода, физиологические уровни АФК крайне важны для нормальной функции спермы. Активные формы кислорода играют важную роль в преобразовании сигналов в сложных биохимических каскадах сперматозоидов. Хорошо исследованы положительные эффекты активных форм кислорода на созревание, капацитацию и сплав ооцита и сперматозоидов. Вовлечение некоторых активных форм кислорода в эти процессы все еще остается спорным. Наблюдаемые некоторыми авторами эффекты расцениваются как проявления действия активных форм азота в сперме [30].

Созревание сперматозоидов. Плотная упаковка хроматина, происходящая в процессе созревания сперматозоидов, в значительной степени является результатом действия активных форм кислорода. Во время сперматогенеза гистоны заменяются на меньшие по размеру белки – протамины. Большинство остатков цистеина в протаминах при определенных окислительных условиях в придатке яичка, формируют дисульфидные связи, что приводит к формированию сжатой, стабилизированной формы ДНК [8, 23]. Это объясняется тем, что сперматозоиды по сравнению с соматическими клетками практически не содержат систем репарации нуклеиновых кислот, но нуждаются в увеличенной стабильности ДНК. Кроме того, активные формы кислорода вызывают изменения в митохондриальной мембране, способные повысить эффективность работы главного производителя энергии сперматозоида. Зрелые сперматозоиды содержат митохондрии с кератин-подобным покрытием, которое получило название митохондриальной капсулы [24]. Во время сперматогенеза пероксиды, такие, как H_2O_2 , могут вызвать формирование этого покрытия через окисление пероксидазы глутатион-гидропероксид-фосфолипида (PHGPx). После этого окисленный PHGPx формирует промежуточный продукт, который может реагировать с восстановленными тиоловыми группами белка капсулы и создавать селен-дисульфидную связь. Окисление тиоловых групп приводит к образованию устойчивой белковой сети митохондриальной капсулы [11].

Капацитация – это приобретение сперматозоидами млекопитающих способности к проникновению через яйцевую оболочку в яйцеклетку. Предполагают, что сущность физиологических измене-

ний при капацитации заключается в удалении с поверхности сперматозоидов веществ, блокирующих осуществление акросомальной реакции [10]. Процесс включает в себя множество молекулярных изменений, наиболее важные из которых – утечка холестерина из мембраны. Потoki бикарбоната кальция и других маленьких ионов являются причиной гиперполяризации мембраны и увеличения pH. Кроме того, повышается концентрация цАМФ и усиливается фосфорилирование белков [21].

Гиперактивацию, представляющую собой существенно важный процесс для успешного оплодотворения, считают подкатегорией капацитации. В неактивном сперматозоиде низкоамплитудные движения жгутиков связаны с медленными линейными движениями клетки. Напротив, гиперактивные сперматозоиды показывают высокоамплитудные, асимметричные движения жгутиков, вызывающие нелинейное движение сперматозоидов. В женском половом тракте сперматозоиды с гиперактивизированной подвижностью меньше задерживаются в овидуктальном эпителии. Кроме того, гиперактивная подвижность предоставляет сперматозоидам необходимый толчок, чтобы пенетрировать зону pellucida ооцитов [25]. Результаты, подтверждающие механизмы гиперактивации, хорошо известны. Продукция активных форм кислорода может быть произведена множеством способов, включая добавление ксантин + ксантин-оксидазы ($X + XO$), глюкоксидазы, супероксид калия, H_2O_2 , NADPH и эмбриональной сыворотки [29]. Исследование *in vivo* привело к предположению, что O_2 крайне важен для гиперактивной подвижности. В эпидидимальных сперматозоидах хомяка NO также регулировал гиперактивацию. Гиперактивация, вызванная эмбриональной сывороткой, была ингибирована в присутствии супероксиддисмутазы, указывая на потенциальную активность O_2 *in vivo* [29].

Принимая во внимание предположение об участии кислорода в регуляции гиперактивации, главная роль в процессах капацитации отводят перекиси водорода [15]. Однако при низких концентрациях оксид азота также вовлечен в этот процесс. Каталаза предотвращает NO-зависимую капацитацию, и это служит признаком сложного комплексного механизма участия перекиси водорода в капацитации и гиперактивации [15]. Известно, что присутствие поглотителей активных форм кислорода и ингибиторов синтетазы оксида азота снижает уровень цАМФ, которая необходима для капацитации [30]. Во многом молекулярные события, сопровождающие капацитацию, неотличимы от происходящих при акросомальной реакции, за исключением того, что процесс обратим, и период времени значительно более длителен. Из-за общих черт довольно трудно найти показатели, которые окончательно различают два процесса. Так, два наиболее распространенных метода оценки статуса капацитации включают в себя измерение фосфорилирования тирозина и способности подвергнуться акросомальной реакции в ответ на внешние стимулы. Капацитация как заключительный процесс созревания гарантирует, что только фертильные сперматозоиды в состоянии достигнуть, связаться и проникнуть в ооцит [21]. Общая биохимическая схема включает протеинкиназу A-зависимый механизм, который может регулироваться уровнем активного кислорода. Предполагается, что процесс инициируется потоком ионов Ca^{2+} и HCO_3^- , которые активируют аденилатциклазу. Аденилатциклаза, в свою очередь, преобразует АТФ в цАМФ, которая активизирует протеинкиназу-A, что, в конечном счете, приводит к фосфорилированию тирозина, участвующего в капацитации. Активные формы кислорода ускоряют капацитацию, стимулируя аденилатциклазу, подавляя фосфотирозинфосфатазу и активируя киназы тирозина. Таким образом, активные формы кислорода способствуют увеличению количества фосфорилированного тирозина. Конкретно кислород может активизировать аденилатциклазу через окисление тиоловых групп в ее молекуле. С другой стороны, как предполагается, кислород продвигает фосфорилирование тирозина посредством активации протеинкиназы-A и ингибирования фосфотирозиназы [13].

Акросомальная реакция. Когда активный сперматозоид достигает яйцеклетки, он связывается с zona pellucida и начинает выделение протеолитических ферментов. Ферменты акросомы создают пору во внеклеточной матрице zona pellucida и позволяют сперматозоидам проникать через этот физический барьер и соединиться с ооцитом. Как отмечено выше, молекулярные процессы акросомальной реакции во многом совпадают с капацитацией. В этот список можно включить фосфорилирование тирозина, приток Ca^{2+} и активацию аденилатциклазы, протеинкиназы-A [12]. В естественных условиях процесс начинается после связывания с zona pellucida. Активные формы кислорода, как показано, увеличивали сродство сперматозоидов к zona pellucida, возможно, через фосфорилирование трех мембранных белков в акросоме сперматозоида: фертилин-бета (ADAM2), один из белков семейства спермадгезинов (включая AZN-3 и другие) и P47 (гомолог SED1) [12]. *In vitro* активация акросомальной реакции наблюдается после добавления активных форм кислорода [15]. В низкой концентрации O_2 , H_2O_2 , и NO могут усилить все компоненты акросомальной реакции [14, 17, 20]. Дополнительным

доказательством участия NO в акросомальной реакции является подавление этого феномена ингибитором синтетазы оксида азота в человеческой сперме [30].

Оплодотворение. После прохода барьера zona pellucida сперматозоид может слиться с ооцитом и произойдет успешное оплодотворение [10]. Для этого необходима высокая степень текучести мембраны сперматозоида. Такая степень текучести мембраны обеспечивается высоким содержанием в ней полиненасыщенных жирных кислот [27]. При исследовании человеческих сперматозоидов активные формы кислорода способствовали повышению числа проникновений сперматозоидов в яйцеклетки [9]. Считается, что активные формы кислорода, ингибируя активность фосфотириозинфосфатазы, тормозят дефосфорилирование и тем самым повышают активность фосфолипазы A2 (PLA2), которая отщепляет от мембранного фосфолипида жирную кислоту в положении 2 и увеличивает тем самым текучесть мембраны. Кроме того, активные формы кислорода могут и непосредственно активировать фосфолипазу-2 [22].

Таким образом, в настоящее время исследована физиологическая роль свободных радикалов в мужской репродуктивной системе. Очевидно, что уровни свободных радикалов должны быть поддержаны на соответствующих уровнях, чтобы гарантировать физиологическую функцию и предотвратить патологическое повреждение. Антиоксиданты представляют естественный механизм сдерживания уровней свободных радикалов. Равновесие окислительной и антиокислительной компоненты в мужской репродуктивной системе залог ее нормального функционирования, в то же время дисбаланс этой системы – причина многочисленных патологических процессов, ведущих к мужскому бесплодию.

Список литературы

1. Дюмаев, К. М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС / К. М. Дюмаев. – М. : Институт биомед. химии РАМН, 1995. – 189 с.
2. Кайнова, Г. М. Активация эндогенного перекисного окисления липидов в мозге при окислительном стрессе, вызванном введением железа и ее предотвращение витамином Е / Г. М. Кайнова, Д. Марковска, Д. Станева, В. Е. Каган // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. – Т. 109, № 1. – С. 35–36.
3. Меньщикова, Е. Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков, И. А. Бондарь, Н. Ф. Круговых, В. А. Труфакин. – М. : Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
4. Agarwal, A. Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology / A. Agarwal, S. A. Prabakaran // Indian Journal of Experimental Biology. – 2005. – Vol. 43, № 11. – P. 963–974.
5. Agarwal, A. Oxidative stress management in patients with male or female factor infertility / A. Agarwal, M. Cocuzza, H. Abdelrazik, R. K. Sharma // Handbook of Chemiluminescent Methods in Oxidative Stress Assessment / Ed. I. Popov and G. Lewin. – Kerala : Transworld Research Network, 2008. – P. 195–218.
6. Agarwal, A. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature / A. Agarwal, K. P. Nallella, S. S. Allamaneni, T. M. Said // Reprod. Biomed. Online. – 2004. – Vol. 8, № 6. – P. 616–627.
7. Agarwal, A. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment / A. Agarwal, R. A. Saleh // Urol. Clin. North. Am. – 2002. – Vol. 29, № 4. – P. 817–827.
8. Aitken, R. J. Redox activity associated with the maturation and capacitation of mammalian spermatozoa / R. J. Aitken, A. L. Ryan, M. A. Baker, E. A. McLaughlin // Free Radical Biology and Medicine. – 2004. – Vol. 36, № 8. – P. 994–1010.
9. Aitken, R. J. Redox regulation of tyrosine phosphorylation in human spermatozoa and its role in the control of human sperm function / R. J. Aitken, M. Paterson, H. Fisher, D. W. Buckingham, M. van Duin // Journal of Cell Science. – 1995. – Vol. 108, № 5. – P. 2017–2025.
10. Andrology / Ed. F. P. Miller, A. F. Vandome, J. McBrewster. – Saarbrücken : LAP Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2010. – 92 p.
11. Baker, M. A. The importance of redox regulated pathways in sperm cell biology / M. A. Baker, R. J. Aitken // Mol. Cell. Endocrinol. – 2004. – Vol. 216, № 1–2. – P. 47–54.
12. Breitbart, H. Protein kinases in mammalian sperm capacitation and the acrosome reaction / H. Breitbart, Z. Naor // Reviews of Reproduction. – 1999. – Vol. 4, № 3. – P. 151–159.
13. de Lamirande, E. Sperm activation: role of reactive oxygen species and kinases / E. de Lamirande, C. O'Flaherty // Biochim. Biophys. Acta. – 2008. – Vol. 1784, № 1. – P. 106–115.
14. de Lamirande, E. Involvement of reactive oxygen species in human sperm acrosome reaction induced by A23187, lysophosphatidylcholine, and biological fluid ultrafiltrates / E. deLamirande, C. Tsai, A. Harakat, C. Gagnon // Journal of Andrology. – 1998. – Vol. 19, № 5. – P. 585–594.
15. Griveau, J. F. An in vitro promoting role for hydrogen peroxide in human sperm capacitation / J. F. Griveau, P. Renard, D. Le Lannou // Int. J. Androl. – 2004. – Vol. 17, № 6. – P. 300–307.

16. Hendin, B. N. Varicocele is associated with elevated spermatozoa reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity / B. N. Hendin, P. N. Kolettis, R. K. Sharma, A. J. Jr. Thomas, A. Agarwal // *Journal of Urology*. – 1999. – Vol. 161, № 6. – P. 1831–1834.
17. Herrero, M. B. Nitric oxide is a signaling molecule in spermatozoa / M. B. Herrero, E. de Lamirande, C. Gagnon // *Current Pharmaceutical Design*. – 2003. – Vol. 9, № 5. – P. 419–425.
18. Lewis, S. E. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men / S. E. Lewis, P. M. Boyle, K. A. McKinney, I. S. Young, W. Thompson // *Fertility and Sterility*. – 1995. – Vol. 64, № 4. – P. 868–870.
19. Mancini, A. Hormonal regulation of total antioxidant capacity in seminal plasma / A. Mancini, R. Festa, A. Silvestrini, N. Nicolotti, V. Di Donna, G. La Torre, A. Pontecorvi, E. Meucci // *Journal of Andrology*. – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 534–540.
20. O'Flaherty, C. M. Reactive oxygen species requirements for bovine sperm capacitation and acrosome reaction / C. M. O'Flaherty, N. B. Beorlegui, M. T. Beconi // *Theriogenology*. – 1999. – Vol. 52, № 2. – P. 289–301.
21. O'Flaherty, C. Positive role of reactive oxygen species in mammalian sperm capacitation: triggering and modulation of phosphorylation events / C. O'Flaherty, E. de Lamirande, C. Gagnon // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2006. – Vol. 41, № 4. – P. 528–540.
22. Roldan, E. R. S. Sperm phospholipases and acrosomal exocytosis / E. R. S. Roldan, Q. X. Shi // *Frontiers in Bioscience*. – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 89–104.
23. Rousseaux, J. Molecular localization of free thiols in human sperm chromatin / J. Rousseaux, R. Rousseaux-Prevost // *Biol. Reprod.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1062–1070.
24. Roveri, A. PHGPx and spermatogenesis / A. Roveri, F. Ursini, L. Flohe, M. Maiorino // *Biofactors*. – 2001. – Vol. 14, № 1–4. – P. 213–222.
25. Suarez, S. S. Control of hyperactivation in sperm / S. S. Suarez // *Hum. Reprod. Update*. – 2008. – Vol. 14, № 6. – P. 647–657.
26. Tremellen, K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective / K. Tremellen // *Human Reproduction Update*. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 243–258.
27. Wathes, D. C. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction / D. C. Wathes, D. R. Abayasekara, R. J. Aitken // *Biol. Reprod.* – 2007. – Vol. 77, № 2. – P. 190–201.
28. Wolff, H. The biologic significance of white blood cells in semen / H. Wolff // *Fertility and Sterility*. – 1995. – Vol. 63, № 6. – P. 1143–1157.
29. Yeoman, R. R. Evidence for nitric oxide regulation of hamster sperm hyperactivation / R. R. Yeoman, W. D. Jones, B. M. Rizk // *J. Androl.* – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 58–64.
30. Zini, A., Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? / A. Zini, N. Al-Hathal // *Asian J. Androl.* – 2011. – Vol. 13, № 3. – P. 374–381.

References

1. Dyumaev K. M. Antioksidanty v profilaktike i terapii patologii CNS [Antioxidants in prophylaxis and therapy of CNS pathologies]. Moscow, Institute of Biomedical Chemistry, 1995, 189 p.
2. Kařnova G. M., Markovska D., Staneva D., Kagan V. E. Aktivacija jendogenogo perekisnogo okislenija lipidov v mozge pri okislitel'nom stresse, vyzvannom vvedeniem zheleza i ejo predotvrashhenie vitaminom E [Activation of endogenous lipid peroxidation in the brain in oxidation stress caused by iron and its prevention by vitamin E]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 1990, vol. 109, no. 1, pp. 35–36.
3. Menshikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar I. A., Krugovykh N. F., Trufakin V. A. Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty [Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants]. Moscow, Firma «Slovo», 2006, 556 p.
4. Agarwal A., Prabakaran S. A. Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology. *Indian Journal of Experimental Biology*, 2005, vol. 43, no. 11, pp. 963–974.
5. Agarwal A., Cocuzza M., Abdelrazik H., Sharma R. K. Oxidative stress management in patients with male or female factor infertility. In: Popov I., Lewin G., editors. *Handbook of Chemiluminescent Methods in Oxidative Stress Assessment*. Kerala, Transworld Research Network, 2008, pp. 195–218.
6. Agarwal A., Nallella K. P., Allamaneni S. S., Said T. M. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod. Biomed. Online*, 2004, vol. 8, no. 6, pp. 616–627.
7. Agarwal A., Saleh R. A. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol. Clin. North. Am.*, 2002, vol. 29, no. 4, pp. 817–827.
8. Aitken R. J., Ryan A. L., Baker M. A., McLaughlin E. A. Redox activity associated with the maturation and capacitation of mammalian spermatozoa. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004, vol. 36, no. 8, pp. 994–1010.
9. Aitken R. J., Paterson M., Fisher H., Buckingham D.W., van Duin M. Redox regulation of tyrosine phosphorylation in human spermatozoa and its role in the control of human sperm function. *Journal of Cell Science*, 1995, vol. 108, no. 5, pp. 2017–2025.
10. *Andrology*. Ed. F. P. Miller, A. F. Vandome, J. McBrewster. Saarbrücken, LAP Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2010, 92 p.

11. Baker M. A., Aitken R. J. The importance of redox regulated pathways in sperm cell biology. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2004, vol. 216, no. 1–2, pp. 47–54.
12. Breitbart H., Naor Z. Protein kinases in mammalian sperm capacitation and the acrosome reaction. *Reviews of Reproduction*, 1999, vol. 4, no. 3, pp. 151–159.
13. de Lamirande E., O'Flaherty C. Sperm activation: role of reactive oxygen species and kinases. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, vol. 1784, no. 1, pp. 106–115.
14. de Lamirande E., Tsai C., Harakat A., Gagnon C. Involvement of reactive oxygen species in human sperm acrosome reaction induced by A23187, lysophosphatidylcholine, and biological fluid ultrafiltrates. *Journal of Andrology*, 1998, vol. 19, no. 5, pp. 585–594.
15. Griveau J. F., Renard P., Le Lannou D. An in vitro promoting role for hydrogen peroxide in human sperm capacitation. *Int. J. Androl.*, 2004, vol. 17, no. 6, pp. 300–307.
16. Hendin B. N., Kolettis P. N., Sharma R. K., Thomas A. J. Jr., Agarwal A. Varicocele is associated with elevated spermatozoa reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *Journal of Urology*, 1999, vol. 161, no. 6, pp. 1831–1834.
17. Herrero M. B., de Lamirande E., Gagnon C. Nitric oxide is a signaling molecule in spermatozoa. *Current Pharmaceutical Design*, 2003, vol. 9, no. 5, pp. 419–425.
18. Lewis S. E., Boyle P. M., McKinney K. A., Young I. S., Thompson W. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men. *Fertility and Sterility*, 1995, vol. 64, no. 4, pp. 868–870.
19. Mancini A., Festa R., Silvestrini A., Nicolotti N., Di Donna V., La Torre G., Pontecorvi A., Meucci E. Hormonal regulation of total antioxidant capacity in seminal plasma. *Journal of Andrology*, 2009, vol. 30, no. 5, pp. 534–540.
20. O'Flaherty C. M., Beorlegui N. B., Beconi M. T. Reactive oxygen species requirements for bovine sperm capacitation and acrosome reaction. *Theriogenology*, 1999, vol. 52, no. 2, pp. 289–301.
21. O'Flaherty C., de Lamirande E., Gagnon C. Positive role of reactive oxygen species in mammalian sperm capacitation: triggering and modulation of phosphorylation events. *Free Radical Biology and Medicine*, 2006, vol. 41, no. 4, pp. 528–540.
22. Roldan E. R. S., Shi Q. X. Sperm phospholipases and acrosomal exocytosis. *Frontiers in Bioscience*, 2007, vol. 12, no. 1, pp. 89–104.
23. Rousseaux J., Rousseaux-Prevost R. Molecular localization of free thiols in human sperm chromatin. *Biol. Reprod.*, 2005, vol. 62, pp. 1062–1070.
24. Roveri A., Ursini F., Flohe L., Maiorino M. PHGPx and spermatogenesis. *Biofactors*, 2001, vol. 14, no. 1–4, pp. 213–222.
25. Suarez S. S. Control of hyperactivation in sperm. *Hum. Reprod. Update*, 2008, vol. 14, no. 6, pp. 647–657.
26. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Human Reproduction Update*, 2008, vol. 14, no. 3, pp. 243–258.
27. Wathes D. C., Abayasekara D. R., Aitken R. J. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction. *Biol. Reprod.*, 2007, vol. 77, no. 2, pp. 190–201.
28. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertility and Sterility*, 1995, vol. 63, no. 6, pp. 1143–1157.
29. Yeoman R. R., Jones W. D., Rizk B. M. Evidence for nitric oxide regulation of hamster sperm hyperactivation. *J. Androl.*, 1998, vol. 19, no. 1, pp. 58–64.
30. Zini A., Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J. Androl.*, 2011, vol. 13, no. 3, pp. 374–381.

УДК 616.233-002-053.4

© Н.Д. Савенкова, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, 2014

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ БРОНХИТ У ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Савенкова Наталья Дмитриевна, заведующая отделением педиатрии, ГБУЗ АО «Детская городская клиническая больница № 2», Россия, 414052, г. Астрахань, ул. Ихтиологическая, д. 1, тел. : (8512) 31-76-07, e-mail: dgkb2@astrakhan.ru.

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: anver_d@mail.ru.

Безрукова Дина Анваровна, доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Неослабевающий интерес многих исследователей и практических врачей к проблеме рецидивирующего бронхита обусловлен не только высокой частотой встречаемости у детей раннего возраста, но и рядом дискуссионных вопросов, касающихся классификации, возможности трансформации в другие нозологические формы на последующих этапах жизни, трудностями дифференциальной диагностики. В настоящее время определенные изменения происходят и в клинике самого заболевания, которая зависит от ведущей роли отдельных этиологических факторов, принимающих участие в процессе формирования гиперреактивности дыхательных путей. Не только анатомо-физиологические особенности, но и выраженная взаимосвязь нервной, эндокринной и иммунной систем у детей раннего возраста определяют предрасположенность к развитию бронхиальной обструкции. Гетерогенность категории детей с рецидивирующим бронхитом обусловлена многофакторностью заболевания. Представлены современные данные об основных этиологических факторах формирования рецидивирующего бронхита. Изучение факторов и их использование с прогностической целью является ключевым в решении поставленной проблемы.

Ключевые слова: рецидивирующий бронхит, синдром бронхиальной обструкции, дети, респираторные инфекции.

RECURRENT BRONCHITIS IN CHILDREN: STATE OF THE PROBLEM

Savenkova Natalia D., Head of Department of Pediatrics, Children's Municipal Clinical Hospital No 2, 1 Ihtologicheskaya St., Astrakhan, 414052, Russia, tel: (8512) 31-76-07, e-mail: dgkb2@astrakhan.ru.

Dzhumagaziev Anwar A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: anver_d@mail.ru.

Bezrukova Dina A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Continuing interest of many researchers and practitioners to the problem of recurrent bronchitis is caused not only by the high frequency of its occurrence in young children, but also a number of discussion questions relating to the classification, ability to transform into other nosological forms later in life, difficulties in differential diagnosis. Currently certain changes occur in the clinic of the disease itself, which depends on the leading role of individual etiologic factors involved in the formation of airway hyperresponsiveness. Not only anatomical and physiological features, but also the interaction of nervous, endocrine and immune systems in infants determine predisposition to bronchial obstruction. Heterogeneity of groups of children with recurrent bronchitis is caused by a multifactority of the disease. The article presents the current data on the main etiological factors in recurrent bronchitis formation. Study of factors and their use in forecasting is a key goal in solving this problem.

Key words: recurrent bronchitis, bronchial obstruction syndrome, children, respiratory infections.

Болезни органов дыхания в настоящее время занимают одно из лидирующих мест в структуре детской заболеваемости и остаются актуальной проблемой педиатрии. Одним из наиболее распространенных поражений нижних дыхательных путей являются бронхиты, которые развиваются у 50 % детей [12, 16, 20].

Распространенность рецидивирующего бронхита (РБ) составляет 16,4 случаев на 1 000 детей [9]. Из 1 000 детей ими страдает 40–50 человек в возрасте 1–3 лет, 75–100 человек – 4–6 лет и 30–40 человек – 7–9 лет. В экологически неблагоприятных зонах патология намного выше. Так, в возрасте 3–6 лет она выше в 5–6 раз, чем в благоприятных районах, достигая 250 случаев на 1 000 детей [2, 11, 26].

Согласно современным представлениям, РБ – мультифакторное, экозависимое заболевание, ведущим патогенетическим звеном которого является рецидивирующее воспаление слизистой бронхиального дерева, обусловленное снижением местных факторов защиты и общей иммунологической резистентности организма, в ответ на инфекционные, аллергические, токсические, физические и нейрогуморальные воздействия, формирующее гиперреактивность дыхательных путей. Важно отметить, что повторные эпизоды бронхообструктивного синдрома, сопровождающего респираторные вирусные инфекции, как правило, формируют бронхиальную гиперреактивность, что определяет возмож-

ность фенотипической реализации бронхиальной астмы у детей раннего возраста [4, 30].

Бронхит как самостоятельная нозологическая форма в патологии детского возраста был выделен во второй половине XX века, которая ознаменовалась более благоприятными социально-экономическими условиями жизни общества и широким внедрением функциональных методов исследования в практику. Накопленные в литературе данные позволили определить обобщенную характеристику бронхитов у детей, которая легла в основу первой классификации данной нозологии в 70-е гг. прошлого столетия. Группировали бронхиты по генезу, клинической форме, этиологии, локализации, по характеру воспалительного процесса. Определяя бронхит по клинической форме как «острый», «рецидивирующий» или «хронический», имели в виду не только временные параметры бронхита, но и главным образом его клиническую характеристику, отражая не только характер начала и длительность заболевания, сколько особенности патологического процесса, лежащего в основе каждого из них [6, 18].

Эти нозологические формы были сохранены в последующих классификациях (1981 г., 1995 г.), а также в современной классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [20, 22]. Острым бронхитом (J20.0–J20.9), согласно современной классификации, называется острое воспаление слизистой оболочки бронхов, вызываемое различными инфекционными, реже физическими или химическими факторами, которое клинически проявляется кашлем, диффузными сухими и разнокалиберными влажными хрипами в легких без специфических рентгенологических признаков.

Острый обструктивный бронхит протекает с синдромом бронхиальной обструкции, характеризуется преимущественным поражением мелких бронхов, чаще на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Проявляется экспираторной одышкой, шумным свистящим дыханием, рассеянными сухими и разнокалиберными влажными хрипами в легких. Рентгенологически выявляется усиление легочного рисунка, а также признаки вздутия легочной ткани при отсутствии инфильтративных и очаговых теней в легких.

Повторные эпизоды острого бронхита, диагностируемые 2–3 и более раз в год, преимущественно на фоне респираторных вирусных инфекций, определяются как РБ (J40.0). Клинические и рентгенологические проявления в период заболевания соответствуют признакам острого бронхита [11, 21].

В зарубежной литературе повторяющиеся в течение года эпизоды острого бронхита у детей преимущественно дошкольного возраста получили название рекуррентных (recurrent), то есть повторных заболеваний [16, 17].

В современной классификации подчеркивается, что РБ встречается, как правило, у детей первых 4–5 лет жизни. По данным многих авторов, эта нозология наиболее часто регистрируется в возрасте до 7 лет [16, 17, 21, 23].

В основе возрастного ограничения лежат особенности респираторной и иммунной системы, которые в значительной степени связаны с процессами их развития и созревания. По данным литературы, в первые годы жизни ребенка происходят интенсивные процессы роста и дифференцировки элементов легочной ткани и к 6–7 годам морфогенез считается завершенным [3, 16].

В возрасте 1–6 лет происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены с превалированием Th2-пути ответа, свойственного детям раннего возраста, на Th1-ответ, типичный для инфекционного процесса у взрослых. Недостаточность системы местного иммунитета и некоторые другие возрастные особенности иммунной системы организма ребенка являются факторами, обуславливающими более высокую чувствительность детей младшего возраста к инфекциям [8, 18, 19, 24].

Биоценоз верхних дыхательных путей у малышей также находится в процессе становления. Причем микробный пейзаж весьма нестабилен, полиморфен, зависит от окружающей среды и меняется с возрастом ребенка, приближаясь к таковому у взрослого человека только к 5–8-летнему возрасту [18].

У малышей при респираторных инфекциях нередко вовлекаются и нижние дыхательные пути с развитием синдрома бронхиальной обструкции, который определяет тяжесть состояния ребенка и часто является причиной госпитализации в стационар. По литературным данным, частота выраженных клинических признаков бронхообструкции при РБ составляет 70–80 % [20]. Впоследствии у значительного числа детей (у 54 %) возможны повторные эпизоды обструктивного бронхита, которые обусловлены повышенной гиперреактивностью бронхов [13] и определяются как РБ (J40.0), согласно современной классификации бронхолегочных заболеваний у детей.

В связи с тем, что бронхообструктивный синдром встречается при разнообразной патологии, то есть является универсальным для некоторых нозологий, необходимо в каждом конкретном случае по

возможности решить вопрос об основном заболевании. Учитывая, что верификация диагноза у детей раннего возраста сложна, данная нозология в результате гипердиагностики стала собирательным понятием. Принимая во внимание отсутствие в МКБ 10 диагноза «рецидивирующий бронхит», данная нозология стала дискуссионной при принятии современной классификации бронхолегочных заболеваний у детей [20].

Опираясь на зарубежную литературу, выделяют фенотипы, имеющие как клиническое, так и прогностическое значение. По дебюту и продолжительности различают транзиторную обструкцию, которая наблюдается у детей только первые три года жизни, и персистирующую, которая наблюдается в первые 6 лет жизни. Развитие обструктивного бронхита у детей после трех лет жизни считается поздним началом и разделяется на атопический и неатопический фенотип, то есть в сочетании с атопией и без нее [3, 4, 37].

Анализ полученных при длительном наблюдении сведений показал, что у детей с транзиторной обструкцией легочная функция изменена с рождения, еще до первого эпизода. Риск развития бронхиальной астмы у них не велик. Напротив, у детей с персистирующей обструкцией функция легких при рождении не изменена и, вместе с тем, отмечается высокий риск развития бронхиальной астмы [3, 4]. На основании ряда исследований показано, что транзиторная обструкция с возрастом под влиянием экологических и социальных факторов с высокой вероятностью может реализоваться в хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [36, 37, 39].

Исследованиями последних лет определены наиболее значимые факторы, способствующие развитию рецидивирующего бронхита у детей: возрастные особенности дыхательных путей и грудной клетки; респираторная инфекция (респираторно-синтициальные вирусы, вирусы гриппа и парагриппа, аденовирус, микоплазма); особенности местного иммунитета; социальные факторы (пассивное курение, раннее посещение детских дошкольных учреждений); экологические факторы; отягощенный акушерский, перинатальный анамнез, наследственный и аллергологический анамнез, наличие сопутствующей ЛОР-патологии и других очагов хронической инфекции, тимомегалия [2, 5, 21, 26, 31, 35].

В современной интерпретации произошла переоценка значимости отдельных этиологических факторов в формировании рецидивирующего бронхита. В настоящее время существует единое мнение о лидирующей роли инфекции в развитии и обострении РБ. Из инфекционных факторов наибольшее значение в этиологии бронхитов имеют вирусы (95 % случаев) и вирусно-бактериальные ассоциации. На втором месте по значимости стоит бактериальная природа заболевания (пневмококк, гемофильная палочка), затем – грибы и простейшие, а в ряде случаев могут быть обусловлены атипичной флорой (микоплазма, хламидии, легионеллы, пневмоцисты). Среди вирусов ведущее место занимают респираторно-синтициальные (РС) вирусы, аденовирусы. Реже в качестве причины бронхитов выступают такие вирусы, как вирусы гриппа и парагриппа, энтеровирусы, вирус кори, цитомегаловирусы, коронаровирус, ЕСНО-вирусы, Коксаки вирусы [7, 8, 9, 18, 27].

Имеются сообщения о том, что дети с атопическим фенотипом обструктивного синдрома генетически предрасположены к персистирующему течению некоторых вирусных и атипичных (РС-вирусы, аденовирусы, парагриппы, бокавирусы) инфекций [9, 18]. Генетическими исследованиями установлено, что полиморфизм генов интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10) и генов толл-подобных рецепторов (TLR) сочетаются с тяжестью РС вирусной инфекции. Предполагается, что к развитию атопического фенотипа бронхиальной обструкции приводит не сама РС инфекция, а предшествующие ей воздействия неблагоприятных генетических и антенатальных факторов [4].

Респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность ирритативных рецепторов подслизистого слоя бронхов, что вызывает повышение бронхиальной гиперреактивности [1, 2, 4, 7, 9, 13, 14, 18, 25, 29].

В патогенезе гиперреактивности дыхательных путей решающая роль отводится развитию воспаления, которое может быть вызвано инфекционными, аллергическими, токсическими, физическими и нейрогуморальными воздействиями. Цитокиновая система является инициатором каскада реакций, в свою очередь, приводящих к выбросу новых медиаторов и миграции клеток в очаг воспаления, преобразуя «замкнутый круг», предрасполагая к продолжительному течению бронхиальной обструкции и суперинфекции [7].

Воспалительные процессы, развивающиеся под действием вирусов, приводят к появлению отека слизистой оболочки, гиперсекреции вязкой слизи, ухудшению мукоцилиарного транспорта [7, 9]. В свою очередь, нарушение дренажной функции бронхиального дерева способствует колонизации

патогенной микрофлоры [18]. Кроме того, вирусы подавляют активность макрофагов и снижают местный неспецифический иммунитет. В результате создаются условия для бактериальной или микст-суперинфекции (вирусно-бактериальной), что приводит к развитию затяжного воспалительного процесса [9].

Установлено, что респираторные инфекции могут изменять иммунный ответ человека, увеличивая продукцию иммуноглобулинов класса E (IgE), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-5 (IL-5), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), в то же время уменьшая способность к продукции интерферона- γ (INF- γ) [9].

В настоящее время рассматривается целая группа вирусов (РС вирусы, вирусы парагриппа, боксавирусы), потенциально ответственных за формирование персистирующего фенотипа обструкции с высоким риском реализации в бронхиальную астму. Исследование баланса Th1- и Th2-типов иммунного ответа показало, что у детей с атопией периферические мононуклеарные клетки, инкубированные вирусом, продуцируют интерлейкин-10 (IL-10), тогда как у пациентов без атопии – INF- γ и интерлейкин-12 (IL-12). Сниженная способность мононуклеарных клеток крови к продукции INF- γ и IL-12 уменьшает вирусный клиренс и может приводить к развитию обострения путем поддержания воспаления Th2-типа и недостаточности антивирусного иммунного ответа Th1-типа. На сегодняшний день обсуждается вопрос: ведет ли рецидивирующая инфекция дыхательных путей к реализации астмы или дети предрасположены к бронхиальной астме, так как у них измененный уровень интерферона или другой цитокиновый ответ [4, 27, 28]?

Курение матери оказывает прямое негативное действие на развитие легких у плода, так как приводит к снижению IL-4, INF- γ и повышает пролиферацию мононуклеарных клеток в пуповинной крови на домашнюю пыль. Другие исследования показывают, что курение матери сочетается с увеличением интерлейкина-13 (IL-13) и уменьшением INF- γ мРНК (mRNA) ответа. Таким образом, курение матери существенно влияет на характер иммунного ответа у новорожденных, равно как и на анатомические особенности дыхательных путей (недоразвитие альвеол) [3, 4, 30].

Определенное влияние оказывает и алкоголизм родителей. У детей с алкогольной фетопатией развивается атопия бронхов, нарушается мукоцилиарный клиренс, тормозится развитие защитных иммунологических реакций [3].

Многими авторами обосновывается ведущая роль неблагоприятия экологической обстановки в регионе проживания в патогенезе гиперреактивности дыхательных путей [9, 10, 30–38].

Большое значение в развитии РБ отводится ante- и перинатальным факторам. У детей, родившихся у матерей с преэклампсией, гипертонзией, диабетом, повышен риск развития ранней транзиторной, персистирующей обструкции, назначение антибиотиков во время родов может обуславливать как раннюю транзиторную, так и персистирующую обструкцию [4, 15, 21, 28].

Синдром бронхиальной обструкции при заболеваниях легких у недоношенных детей связывают с комбинацией незрелости легких, оксигенотерапии и вентиляционной поддержки (бронхолегочная дисплазия). Прежде всего, это касается детей с низкой массой тела при рождении и тяжелым неонатальным респираторным заболеванием. Однако недоношенные дети с изначальным отсутствием заболеваний неонатального периода также имеют сниженную респираторную функцию при обследовании в более позднем возрасте. Механизм снижения функции дыхательных путей у детей, родившихся недоношенными, не детерминирован и может быть результатом более мелкого размера дыхательных путей и снижения эластичности легочной ткани, что вторично ведет к изменению альвеоляризации легочной паренхимы [3, 4].

В развитии РБ существенная роль отводится малым формам дисплазии соединительной ткани. Так, в работе М.Д. Шахназаровой и соавторов [30] сделано заключение о том, что при моногенных болезнях соединительной ткани (синдром Марфана и Элерса-Данло) имеют место нарушение легочной архитектоники и деформация грудной клетки, которые приводят к частичному сдавлению и торсии бронхов, сжатию легочной ткани, изменению структуры и функции дыхательной мускулатуры. В результате уменьшается количество функционирующей легочной паренхимы и нарушается вентиляционная функция легких

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что этиопатогенез РБ сложен, не все его звенья достаточно изучены. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят оптимизировать критерии прогнозирования риска возникновения РБ у детей. Персистирующее течение заболевания требует взаимопонимания между родителями ребенка и врачом в соблюдении последовательных реабилитационных программ, для улучшения состояния здоровья пациента, в связи с чем поиск оптимальных лечебно-реабилитационных технологий, позволяющих проводить свое-

временную коррекцию нарушений проходимости бронхов, является важной задачей педиатров и пульмонологов.

Список литературы

1. Антипкин, Ю. Г. Рецидивирующий бронхит у детей : дискуссионные вопросы / Ю. Г. Антипкин, В. Ф. Лапшин // *Здоровье Украины*. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 19–20.
2. Волков, И. К. Часто болеющие дети : дифференциальная диагностика и терапия / И. К. Волков // *Российский аллергологический журнал : сб. тематических статей по проблеме «Часто болеющие дети»*. – 2006. – Приложение. – С. 48–63.
3. Геппе, Н. А. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии / Н. А. Геппе, Н. А. Селиверстова, В. С. Мальшев, Н. Г. Машукова, Н. Г. Колосова // *Русский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 19, № 22. – С. 1333–1404.
4. Геппе, Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе // *Педиатрия*. – 2012. – Т. 91, № 3. С. 76–82.
5. Джумагазиев, А. А. Прогнозирование частых заболеваний у детей экологически неблагоприятного региона / А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, И. А. Аксенов // *Вопросы диагностики в педиатрии*. – 2009. – № 2. – С. 62.
6. Домбровская, Ю. В. Руководство по пульмонологии детского возраста / Ю. В. Домбровская. – М. : Медицина, 1978. – 524 с.
7. Зайцева, О. В. Роль инфекции в развитии бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / О. В. Зайцева // *Человек и лекарство : труды XV Российского национального конгресса (г. Москва, 14–18 апреля 2008 г.)*. – М. : Рекламно-информационный центр «Человек и лекарство», 2008. – Т. 2. – С. 370–398.
8. Зайцева, С. В. Бронхиты у детей – возможности фитотерапии / С. В. Зайцева, О. В. Зайцева // *Русский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 96–102.
9. Зайцева, О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О. В. Зайцева // *Медицинский совет*. – 2013. – № 1. – С. 34–41.
10. Коровина, Н. А. Современные возможности иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников, И. В. Леписева, А. В. Суздальников, А. А. Гирина // *Педиатрическая фармакология*. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 21–25.
11. Мальцева, Т. В. Факторы риска формирования группы часто болеющих дошкольников Крайнего Севера / Т. В. Мальцева, Т. Я. Шипулина, А. А. Буганов // *Педиатрия*. – 2009. – Т. 88, № 6, приложение. – С. 171–174.
12. Мизерницкий, Ю. Л. Современные подходы к терапии острых бронхитов у детей / Ю. Л. Мизерницкий, Е. В. Сорокина // *Трудный пациент*. – 2008. – № 9. – С. 4–8.
13. Мизерницкий, Ю. Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при острой респираторной инфекции у детей / Ю. Л. Мизерницкий // *Земский врач*. – 2010. – № 3. – С. 5–10.
14. Мизерницкий, Ю. Л. Современная мукоактивная терапия у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова, Б. Ц. Батожаргалова, Я. В. Логиневская // *Русский медицинский журнал*. – 2011. – № 3. – С. 150–162.
15. Острые респираторные заболевания у детей : лечение и профилактика: научно-практическая программа. – М. : Союз педиатров России, 2002. – 73 с.
16. Пикуза, О. И. Этиология и патогенез рецидивирующих бронхитов у детей / О. И. Пикуза, Е. А. Смородинова // *Казанский медицинский журнал*. – 2002. – Т. 83, № 2. – С. 128–130.
17. Рачинский, С. В. Бронхиты у детей / С. В. Рачинский, В. К. Таточенко, Р. Г. Артамонов, Р. А. Добровольская, О. А. Споров. – Л. : Медицина, 1978. – 216 с.
18. Самсыгина, Г. А. Острый бронхит у детей и его лечение / Г. А. Самсыгина // *Consilium medicum*. – 2008. – № 2. – С. 4–6.
19. Самсыгина, Г. А. Современный подход к лечению острой инфекции респираторного тракта у часто болеющих детей / Г. А. Самсыгина // *Consilium medicum*. – 2008. – № 2. – С. 99–101.
20. Середа, Е. В. Этиология и инновационные подходы в лечении острых и хронических инфекционно-воспалительных бронхолегочных болезней у детей / Е. В. Середа, Л. К. Катосова // *Вопросы современной педиатрии*. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 124–130.
21. Середа, Е. В. Механизмы бронхиальной обструкции и терапевтическая тактика при бронхитах у детей / Е. В. Середа, О. Ф. Лукина, Л. Р. Селимзянова // *Педиатрия*. – 2010. – Т. 89, № 5. – С. 77–86.
22. Смирнова, М. О. Бронхиты у детей : принципы современной терапии / М. О. Смирнова, Е. В. Сорокина // *Трудный пациент*. – 2009. – Т. 7, № 8. – С. 38–41.
23. Сорока, Н. Д. Особенности иммунотерапии затяжных и рецидивирующих респираторных болезней у детей / Н. Д. Сорока // *Педиатрическая фармакология*. – 2008. – Т. 5, № 5. – С. 88–94.
24. Сорока, Н. Д. Бронхиты у детей : пособие для врачей / Н. Д. Сорока. – СПб. : Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 2006. – 134 с.

25. Сорокина, Е. В. Принципы терапии при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей / Е. В. Сорокина // *Земский врач*. – 2010. – № 3. – С. 11–16.
26. Таточенко, В. К. Бронхиты у детей / В. К. Таточенко. – М. : Медицина, 2004. – 97 с.
27. Учайкин, В. Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей : применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики / В. Ф. Учайкин // *Педиатрия*. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 127–131.
28. Харитонов, Л. А. Особенности коррекции иммунного статуса у часто болеющих детей / Л. А. Харитонов, Щ. Е. Исафилова // *Медицинский совет*. – 2013. – № 1. – С. 42–45.
29. Харламова, Ф. С. Пидотимод в лечении и профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Ф. С. Харламова, С. Л. Бевза, О. В. Кладова, Т. П. Легкова, В. Ф. Учайкин // *Педиатрия*. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 96–103.
30. Шахназарова, М. Д. Моногенные болезни соединительной ткани (синдром Марфана и Элерса-Данло) и бронхолегочная патология / М. Д. Шахназарова, Н. Н. Розинова, А. Н. Семьякина // *Земский врач*. – 2010. – № 3. – С. 17–21.
31. Abbing-Karahagopian, V. Effect of endotoxin and allergens on neonatal lung function and infancy respiratory symptoms and eczema / V. Abbing-Karahagopian, A. C. van der Gugten, C. K. van der Ent, C. Uiterwaal, M. de Jongh, M. Oldenwening, B. Brunekreef, U. Gehring // *Pediatric Allergy Immunology*. – 2012. – Vol. 23, № 5. – P. 448–455.
32. Barry, R. J. Factors contributing to risks for pediatric asthma in rural Saskatchewan / R. J. Barry, W. Pickett, D. C. Rennie, A. Senthilselvan, D. W Cockcroft., J. A. Lawson // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2012. – Vol. 109, № 4. – P. 255–259.
33. Becker, S. Regulation of cytokine production in human alveolar macrophages and airway epithelial cells in response to ambient air pollution particles : further mechanistic studies / S. Becker, S. Mundandhara, R. B. Devlin, M. Madden // *Toxicol. Appl. Pharmacol*. – 2005. – Vol. 207. – P. 269–275.
34. Becker, S. TLR-2 is involved in airway epithelial cell response to air pollution particles / S. Becker, L. Dailey, J. M. Soukup, Silbajoris R., Devlin R. B. // *Toxicology Appl Pharmacology*. – 2005. – Vol. 203, № 1. – P. 45–52.
35. Deiliulis, J. Pulmonary T cell activation in response to chronic particulate air pollution / J. A. Deiliulis, T. Kampfrath, J. Zhong, S. Oghumu, A. Maiseyeu, L. C. Chen, Q. Sun, A. R. Satoskar, S. Rajagopalan // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol*. – 2012. – Vol. 302, № 4. – P. 399–409.
36. Granell, R. Associations of different phenotypes of wheezing illness in early childhood with environmental variables implicated in the etiology of asthma / R. Granell, J. A. Sterne, J. Henderson // *Allergy Cline Immunology*. – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 503–509.
37. Henderson, J. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in midchildhood / J. Henderson, R. Granell, J. Heron, A. Sheniff, A. Simpson, A. Woodcock, D. P. Strachan, S. O. Shaheen, J. A. Sterne // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63, № 11. – P. 974–980.
38. Lawson, J. Endotoxin as a determinant of asthma and wheeze among rural dwelling children and adolescents : a case-control study / J. A. Lawson, J. A. Dosman, D. C. Rennie, J. R. Beach, S. C. Newman, T. Crowe, A. Senthilselvan // *BMC Pulmonari Medicine*. – 2012. – Vol. 12. – P. 56.
39. Stern, D. A. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years : a non-selective longitudinal cohort study / D. A. Stern, W. J. Morgan, A. L. Wright, S. Guerra, F. D. Martinez // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9589. – P. 758–764.

References

1. Antipkin Yu. G., Lapshin V. F. Recidivirujushhij bronhit u detej: diskussionnye voprosy [Recurrent bronchitis in children: discussion questions]. *Zdorov'e Ukrainy* [Health of Ukraine], 2008, vol. 18, no. 1, pp. 19–20.
2. Volkov I. K. Chasto bolejuushhie deti: differencial'naja diagnostika i terapija [Sickly children: differential diagnosis and therapy]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Allergy], 2006, Appendix, pp. 48–63.
3. Geppe N. A., Seliverstova N. A., Malyshev V. S., Mashukova N. G. Kolosova N. G. Prichiny bronhial'noj obstrukcii u detej i napravlenija terapii [Causes bronchial obstruction in children and therapy areas]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian Journal of Medicine], 2011, vol. 19, no. 22, pp. 1333–1404.
4. Geppe, N. A. Aktual'nost' problemy bronkhial'noy astmy u detey [Urgency of the problem of pediatric asthma]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2012, vol. 91, no. 3. pp. 76–82.
5. Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.A., Aksenov I.A. Prognozirovanie chastyh zabolevanij u detej jekologicheski neblagoprijatnogo regiona [Prediction of common diseases in children environmentally unfriendly region]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* [Diagnostic issues in pediatrics], 2009, no 2, pp. 62.
6. Dombrovskaja Ju. V. *Rukovodstvo po pul'monologii detskogo vozrasta* [Guidelines for pediatric pulmonology]. Moscow, Medicina, 1978, 524 p.
7. Zajceva O. V. Rol' infekcii v razvitii bronhoobstruktivnogo sindroma u detej rannego vozrasta [The role of infection in the development of bronchial obstruction in young children]. *Trudy XV Rossijskogo nacional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo» (Moskva, 14-18 aprelja 2008)* [Proceedings of the intrinsic viscosity of the Russian National Congress «Man and medicine», Moscow, April 14–18, 2008]. Moscow: Reklamno-informacionnyj centr «Chelovek i lekarstvo» [Advertising Information Center Human being and medicine], 2008, vol. 2, pp. 370–398.

8. Zaitseva S. V., Zaitseva O. V. Bronhity u detej- vozmozhnosti fitoterapii [Bronchitis in children – phytotherapy opportunities]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian Journal of Medicine], 2013, vol. 21, no. 2, pp. 96–102.
9. Zajceva O. V. Bronhial'naja astma i respiratornye infekcii u detej [Asthma and respiratory infections in children]. *Medicinskij sovet* [Medical Council], 2013, vol. 1, pp. 34–41
10. Korovina N. A., Zaplatnikov A. L., Lepiseva I. V., Suzdalenkov A. V., Girina A. A. Sovremennye vozmozhnosti immunoprofilaktiki ostryh respiratornyh infekcij u chasto bolejušhhih detej [Modern possibilities of immunization of acute respiratory infections in sickly children]. *Pediatricheskaja farmakologija* [Pediatric pharmacology], 2008, vol. 1, no. 1, pp. 21–25.
11. Maltseva T. V., Shipulina T. Ya., Buganov A. A. Faktory riska formirovanija gruppy chasto bolejušhhih doškol'nikov Krajnego Severa [Risk factors for the formation of a group of sickly Preschoolers in Far North]. *Pediatrija* [Pediatrics] – 2009, pp. 171–174.
12. Mizernitsky Yu. L., Sorokina E. V. Sovremennye podhody k terapii ostryh bronhitov u detej [Current approaches to the treatment of acute bronchitis in children] *Trudnyj pacient* [Difficult patient], 2008, no. 9, pp. 4–8.
13. Mizernitsky, Yu. L. Differencial'naja diagnostika i principy differencirovannoj terapii bronhoobstruktivnogo sindroma pri ostroj respiratornoj infekcii u detej [Differential diagnosis and principles of differentiated therapy of bronchial obstruction in acute respiratory infection in children]. *Zemskij vrach* [Country doctor], 2010, no. 3, pp. 5–10.
14. Mizernitsky Yu. L., Melnikova I. M., Batozhargalova B. C., Loginevskaja Ya. V. Sovremennaja mukoaktivnaja terapija u detej s ostrymi i hronicheskim bronholegochnymi zabojevanijami [Modern mucoactive therapy in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian Journal of Medicine], 2011, vol. 3, pp. 150–162.
15. *Ostrye respiratornye zabojevanija u detej: lechenie i profilaktika : nauchno-praktičeskaja programma* [Acute respiratory infections in children: treatment and prevention: scientific and practical program]. Moscow, The Union of Pediatricians of Russia, 2004, 73 p.
16. Pikuza O. I., Smorodina E. A. Jetiologija i patogenez recidivirujušhhih bronhitov u detej [Etiology and pathogenesis of recurrent bronchitis in children]. *Kazanskij medicinskij zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2002, vol. 83, no. 2, pp. 128–130.
17. Rachinskij S. V., Tatochenko V. K., Artamonov R. G., Dobrovol'skaja R. A., Sporov O. A. *Bronhity u detej* [Bronchitis in children]. Leningrad, Medicina, 1978, 216 p.
18. Samsygina G. A. Ostryj bronhit u detej i ego lechenie [Acute bronchitis in children and its treatment]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2008, no. 4, pp. 4–6.
19. Samsygina G. A. Sovremennij podhod k lečeniju ostroj infekcii respiratornogo trakta u chasto bolejušhhih detej [Modern approach to treatment of acute respiratory tract infections in sickly children]. *Consilium medicum* [Consilium medicum], 2008, no. 4, pp. 99–101.
20. Sereda E. V., Katosova L. K. Jetiologija i innovacionnye podhody v lečenii ostryh i hronicheskih infekcionno-vospalitel'nyh bronholegochnyh boleznij u detej [Etiology and innovative approaches in the treatment of acute and chronic infectious-inflammatory bronchopulmonary diseases in children]. *Voprosy sovremennoj pediatrii* [Current Pediatrics], 2011, vol. 10, no. 3, pp. 124–130.
21. Sereda E. V., Lukina O. F., Selimzjanova L. R. Mehanizmy bronhial'noj obstrukcii i terapevtičeskaja taktika pri bronhitah u detej [Mechanisms of bronchial obstruction and therapeutic tactics for bronchitis in children]. *Pediatrija* [Pediatrics], 2010, vol. 89, no. 5, pp. 77–86.
22. Smirnova M. O., Sorokina E. V. Bronhity u detej: principy sovremennoj terapii [Bronchitis in children: principles of modern therapy]. *Trudnyj pacient* [Difficult patient], 2009, vol. 7, no. 8, pp. 38–41.
23. Soroka N. D. Osobennosti immunoterapii zatjazhnyh i recidivirujušhhih respiratornyh boleznij u detej [Features immunotherapy protracted and recurrent respiratory diseases in children]. *Pediatricheskaja farmakologija* [Pediatric pharmacology], 2008, vol. 5, no. 5, pp. 88–94.
24. Soroka N. D. *Bronhity u detej. Posobie dlja vrachej* [Bronchitis in children. Manual for doctors]. St. Petersburg, St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, 2006, 134 p.
25. Sorokina E. V. Principy terapii pri hronicheskih vospalitel'nyh zabojevanij legkih u detej [Principles of therapy for chronic inflammatory lung diseases in children]. *Zemskij Vrach* [Country doctor], 2010, no. 3, pp. 11–16.
26. Tatochenko V. K. *Bronhity u detej* [Bronchitis in children]. Moscow, Medicina, 2004, 97 p.
27. Uchajkin V. F. Recidivirujušhhie respiratornye infekcii u detej: primenenie immunomoduljatorov dlja lečenija i profilaktiki [Recurrent respiratory tract infections in children: the use of immunomodulators for the treatment and prevention]. *Pediatrija* [Pediatrics], 2009, vol. 87, no. 1, pp. 127–131
28. Haritonova L. A., Haritonova L. A., Israfilova Shh. E. Osobennosti korrekcii immunnogo statusa u chasto bolejušhhih detej [Features correction of immune status in sickly children]. *Medicinskij sovet* [Medical Council], 2013, vol. 2, no. 4, pp. 127–131.
29. Harlamova F. S., Bevza S. L., Kladova O. V., Legkova T. P., Uchajkin V. F. Pidotimod v lečenii i profilaktike ostryh respiratornyh infekcij u chasto bolejušhhih detej [Pidotimod in the treatment and prevention of acute respiratory infections in sickly children]. *Pediatrija* [Pediatrics], 2009, vol. 88, no. 6, pp. 96–103.
30. Shahnazarova M. D., Rozinova N. N., Semjachkina A. N. Monogenne boleznj soedinitel'noj tkani (sindrom Marfana i Jelersa-Danlo) i bronholegochnaja patologija [Monogenic diseases connective tissue (Marfan syndrome and Ehlers-Danlos syndrome) and bronchopulmonary pathology]. *Zemskij Vrach* [Country doctor], 2010, no. 3, pp. 17–21.

31. Abbing-Karahagopian V., van der Gugten A. C., van der Ent C. K., Uiterwaal C., de Jongh M., Oldenwening M., Brunekreef B., Gehring U. Effect of endotoxin and allergens on neonatal lung function and infancy respiratory symptoms and eczema. *Pediatric Allergy Immunology*, 2012, vol. 23, no. 5, pp. 448–455.
32. Barry R. J., Pickett W., Rennie D. C., Senthilselvan A., Cockcroft D. W., Lawson J.A. Factors contributing to risks for pediatric asthma in rural Saskatchewan. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, vol. 109, no. 4, pp. 255–259.
33. Becker S., Mundandhara S., Devlin R. B., Madden M. Regulation of cytokine production in human alveolar macrophages and airway epithelial cells in response to ambient air pollution particles: further mechanistic studies. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, vol. 207, pp. 269–275.
34. Becker S., Mundandhara S., Devlin R., Soukup J.M., Silbajoris R., Devlin R. B. TLR-2 is involved in airway epithelial cell response to air pollution particles. *Toxicology Appl Pharmacology*, 2005, vol. 203, no. 1, pp. 45–52.
35. Deiuliis J. A., Kampfrath T., Zhong J., Oghumu S., Maiseyeu A., Chen L. C., Sun Q., Satoskar A. R., Rajagopalan S. Pulmonary T cell activation in response to chronic particulate air pollution. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2012, vol. 302, no. 4, pp. 399–409.
36. Granell R., Sterne J. A., Henderson J. Associations of different phenotypes of wheezing illness in early childhood with environmental variables implicated in the etiology of asthma. *Allergy Clin Immunology*, 2012, vol. 130, no. 2, pp. 503–509.
37. Henderson J., Granell R., Heron J., Sheniff A., Simpson A., Woodcock A., Strachan D. P., Shaheen S. O., Sterne J. A. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in midchildhood. *Thorax*, 2008, vol. 63, no. 11, pp. 974–980.
38. Lawson J. A. Endotoxin as a determinant of asthma and wheeze among rural dwelling children and adolescents: a case-control study / J. A. Lawson, J. A. Dosman, D. C. Rennie, J. R. Beach, S. C. Newman, T. Crowe, A. Senthilselvan. *BMC Pulmonari Medicine*, 2012, vol. 12, pp. 56.
39. Stern D. A., Morgan W. J., Wright A. L., Guerra S., Martinez F. D. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*, 2007, vol. 370, no. 9589, pp. 758–764.

УДК 616-092.12

© А.В. Федотова, Т.Н. Панова, Д.М. Никулина, Е.Н. Чернышева, 2014

МОЛЕКУЛЯРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АПЕЛИНА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Федотова Алена Владимировна, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-909-376-19-48, e-mail: fedotova_alena_v@mail.ru.

Панова Тамара Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: tamara-panova@yandex.ru.

Никулина Дина Максимовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Мечникова, д. 20, тел.: (8512) 52-53-26, e-mail: dimax@astranet.ru.

Чернышева Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 46-11-63, e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru.

Освещена проблема поиска новых методов скрининга сердечно-сосудистой патологии у пациентов высокого риска. Новым маркером может стать недавно открытый пептид апелин. Биологические эффекты системы апелин-АРJ распространяются на сердечно-сосудистую систему: положительный инотропный эффект, NO-опосредованная вазодилатация и контроль баланса жидкости, а также на другие органы и системы. Синтетический активатор рецепторов АРJ в будущем даст начало новому классу кардиоактивных препаратов.

Ключевые слова: апелин, АРJ-рецептор, гипертония, сердечно-сосудистая недостаточность, баланс жидкости, неоангиогенез, синтетический активатор АРJ.

MOLECULAR AND FUNCTIONAL FEATURES OF APELIN AND ITS EFFECTS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Fedotova Alena V., Post-graduate student, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Panova Tamara N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Nikulina Dina M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Chernysheva Elena N., Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The article deals with the research of novel screening methods for cardiovascular pathology in high risk patients. Recently discovered peptide apelin can become the new marker. Biological effects of apelin-APJ system extend to the cardiovascular system: a positive inotropic effect, NO-mediated vasodilation and control of fluid balance, as well as to the other organs and systems. Synthetic activator of APJ receptors will give rise to a new class of cardioactive pharmaceuticals.

Key words: *apelin, APJ-receptor, hypertension, cardiovascular insufficiency, fluid balance, neoangiogenesis, synthetic activator of APJ.*

В настоящее время проблема сердечно-сосудистой патологии, несмотря на массу исследований в этой области, остается актуальной и привлекает к себе пристальное внимание мировой медицинской общественности. Сердечно-сосудистые заболевания прочно удерживают за собой первое место среди причин смертности уже более 20 лет, что диктует необходимость поиска более рациональных и эффективных методов диагностики и лечения пациентов высокого риска. Поиск новых методов скрининга помогает обнаружить новые маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из них стал недавно открытый пептид апелин.

Цель настоящего обзора – выявление убедительных доказательств участия апелин-APJ системы в регуляции работы сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии.

Семейство пептидов апелина происходит от одного гена и активирует 7 трансмембранных G-белков-рецепторов (GPCR) APJ. Большинство исследователей показывает участие апелина в регуляции работы сердечно-сосудистой системы, а также баланса жидкости. Апелин является субстратом для ангиотензин2-карбоксипептидазы (AT2-карбоксипептидазы), одного из ключевых ферментов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [23].

В 1993 г. В.F. Dowd идентифицировал ген, имеющий значительное сходство нуклеотидной последовательности с геном рецептора ангиотензина I (AT-1) [5]. Однако, несмотря на гомологию нового рецептора, названного APJ, он не активировался ангиотензином I, а специфический лиганд на тот момент известен не был. APJ оставался неисследованным вплоть до 1998 г., когда К. Tatemoto обнаружил селективный лиганд этого рецептора. В эксперименте на яичниках китайского хомячка, временно экспрессирующих APJ, был выявлен активирующий компонент в гомогенате бычьего желудка [21], который оказался 36-аминокислотным пептидом. Последовательность ДНК, кодирующая 77 аминокислотных остатков препропептида группы апелина – эндогенных лигандов APJ, а также сами пептиды, содержащие С-концевые фрагменты различного размера, обнаружены в тканях различных животных, а также человека [8, 10]. При исследовании мРНК апелина было обнаружено целое семейство пептидов различной молекулярной массы, специфически активирующих рецепторы APJ [8, 10]. Последние данные свидетельствуют о том, что апелин-36 существует лишь в качестве предшественника с ограниченной биологической активностью, в дальнейшем он подвергается протеолизу и посттрансляционной модификации, образуя биологически более активные пептиды из 17-, 13- и 12-аминокислотных остатков. Самым биологически активным оказался (Pug I) апелин-13 [21].

Данные молекулярно-биологических исследований показывают, что апелин селективно связывается только с одним рецептором APJ. Кроме того, отсутствуют данные о том, что пептиды группы апелина могут активировать любой другой из известных рецепторов. Предполагается, что фармакологические эффекты апелина на периферии опосредуются исключительно активацией APJ.

Исследования распределения мРНК, кодирующей APJ и соответствующие пептиды в тканях различных животных и человека, показали выраженную неравномерность его распределения. В центральной нервной системе (ЦНС) у крыс и человека обильно экспрессируется мРНК апелина. Пред-

полагается его роль в качестве нейромедиатора. APJ и апелин также обнаружены в периферических тканях, таких, как легкие, сердце, молочная железа [12, 14, 15]. Концентрация апелина прямо коррелирует со степенью васкуляризации ткани [8]. Апелин в высокой концентрации экспрессируется клетками эндотелия сосудов. Более низкие уровни APJ также присутствуют в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов. APJ-рецепторы не были обнаружены в соединительной и нервной ткани на периферии, в эпителии легких и почек, а также секреторных клетках надпочечников [11].

Физиологические эффекты апелина многообразны. В настоящее время считается, что апелин-APJ система участвует в юстакринном, паракринном и аутокринном путях сигнализации. Апелин играет важную роль в реакции воспаления и ангиогенеза, физиологических и патофизиологических механизмах работы сердца.

Большинство исследований демонстрируют сердечно-сосудистые эффекты системы апелин-APJ: эндотелий-зависимое сосудорасширяющее действие в физиологических условиях [22], а также положительное инотропное действие на сердечную мышцу [20]. Наблюдаемые в последнее время различия экспрессии апелин-APJ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми лицами свидетельствуют о роли системы апелин-APJ в регуляции функционального состояния сердечно-сосудистой системы [3].

Впервые экспериментальные данные о сердечно-сосудистых эффектах апелина были представлены D.K. Lee, который сообщил о значительном преходящем падении систолического и диастолического артериального давления (до 10 мм рт.ст.) после внутривенной инфузии апелина-13 анестезированным самцам крыс линии Вистар [13]. Гипотензивный эффект оказался дозозависимым и реализовался через активацию системы (NO)-синтаза (NOS)-оксид азота [9, 22]. В эксперименте наблюдался более выраженный гипертензивный ответ на ангиотензин II у мышей, лишенных APJ рецепторов, что говорит о большом вкладе апелина в регуляцию сосудистого тонуса как вазодилатора. Причем характерно, что экспрессия апелина увеличивалась у спонтанно гипертензивных крыс. У овец был выявлен двухфазный ответ среднего АД и сердечного выброса на внутривенное введение апелин-13 с начальным его падением и последующим подъемом с возвратом к первоначальному цифрам в течение 15 минут [2].

Сердечно-сосудистые эффекты апелин-APJ системы противоположны эффектам РААС. В естественных условиях сосудистый тонус зависит от динамического взаимодействия между апелин-APJ системой и системой ангиотензин II (АТ II)-рецептор ангиотензина (АТР). Действие апелин-APJ системы может выступать в качестве компенсаторного механизма, первоначально нивелируя вредные эффекты активации АТР при сердечно-сосудистой патологии. Так, в аорте мышей с экспериментальным диабетом уменьшается экспрессия APJ и увеличивается сократительный ответ на АТ II. Этот аномальный сосудистый ответ уменьшается предварительной обработкой препарата апелином [25]. Также апелин улучшает почечный кровоток путем модулирования эффектов РААС у экспериментальных крыс [26].

Кроме того, АТ II-карбоксипептидаза разрушает апелин 36 и апелин 13. Предполагается, что существует динамическое взаимодействие между разрушением апелина и АТ II [23]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) улучшают состояние системы апелин-APJ, снижая распад апелина и увеличивая тем самым его концентрацию, таким образом снижая патологическое воздействие системы АТ II-АТР на органы-мишени [24].

Исследования, проведенные лабораторией Shiseido Research Center, показали, что апелин стабилизирует сосудистую стенку и препятствует новообразованию сосудов в жировой ткани, косвенным образом способствуя уменьшению ее количества [19]. Похожие данные были получены в другом исследовании, где на модели лабораторного животного с циррозом печени обнаруживали увеличение уровня апелина в печеночной паренхиме. При фармакологической блокаде системы апелин-APJ уменьшалась степень фиброза печеночной паренхимы и активизировался неоангиогенез. У пациентов с циррозом печени также находили в несколько раз повышенные уровни сывороточного апелина [17].

Апелин оказывает положительное инотропное действие на миокард. Этот эффект наблюдается *in vitro* и *in vivo*, в физиологических условиях и при патологии (например, при ишемическом поражении миокарда). При воздействии апелина на кардиомиоциты сократимость миокарда повышалась в полтора раза. Эффект этот реализовывался посредством воздействия на специфические APJ рецепторы. Апелин, как полагают, оказывает свое инотропное действие путем повышения доступности внутриклеточного кальция, а не увеличения чувствительности к кальцию миофиламентов [4, 20].

При воздействии апелина на мезенхимальные стволовые клетки *in vitro* наблюдалось его на-

правляющее действие по пути дифференцировки в кардиомиоциты и сократительный миокард.

Апелин, помимо прочего, участвует в регуляции баланса жидкости в организме. Экзогенный апелин обладает мощным мочегонным действием. Рецепторы к апелину экспрессируются в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Экспериментально показано снижение циркулирующего антидиуретического гормона плазмы (на 47 %) после интрацеребровентрикулярного введения апелина-13 лабораторным животным, а также снижение потребления ими воды. При периферическом введении апелина также снижались циркулирующие уровни альдостерона и глюкокортикоидов [16].

Эффекты системы апелин-APJ не ограничиваются воздействием на сердечно-сосудистую систему. Несмотря на то, что другие физиологические эффекты апелина не являются целью данного обзора, приведем некоторые из них. Апелин паракринно секретируется в стенке желудочно-кишечного тракта (где он и был впервые обнаружен), в частности, в тонком кишечнике. Там он регулирует процесс пролиферации клеток кишечного эпителия и всасывания глюкозы [7]. В естественных условиях после перорального введения глюкозы под воздействием апелина увеличивается удельный поток глюкозы через эпителиальный барьер в петлях тощей кишки. С другой стороны, фармакологическая блокада апелина в кишечнике уменьшает степень нарастания постпрандиальной гликемии. Апелин у пациентов с панкреатитом регулирует макрофагальную воспалительную реакцию в поджелудочной железе и ингибирует ее фиброз [6].

Апелин также ингибирует проникновение вируса ВИЧ-1 в клетки CD4+, предотвращая связывание вируса с APJ, который выступает в качестве второго по значимости рецептора для ВИЧ-1 [1, 27].

В сентябре 2013 г. группой канадских исследователей под руководством G. Oudit был впервые получен синтетический аналог апелина – низкомолекулярный непептидный активатор рецепторов APJ [18]. На сегодняшний день процесс изучения этого вещества находится на стадии доклинических испытаний. Сделанное открытие позволяет прогнозировать создание в ближайшем будущем нового класса фармакологических препаратов для лечения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких, как гипертония и сердечно-сосудистая недостаточность.

Список литературы

1. Cayabyab, M. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry / M. Cayabyab, S. Hinuma, M. Farzan, C. Hyeryun, F. Shoji, K. Chieko, N. Naoki, H. Masaki, N. Osamu, M. Tsehaynesh, P. Georgios, G. Jaap, F. Masahiko, S. Joseph // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74, № 24. – P. 11972–11976.
2. Charles, C. J. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep / C. J. Charles, M. T. Rademaker, A. M. Richards // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 189, № 3. – P. 701–710.
3. Cheng, X. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats / X. Cheng, X. S. Cheng, C. C. Pang // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 470, № 3 – P. 171–175.
4. Dai, T. Apelin increases contractility in failing cardiac muscle / T. Dai, G. Ramirez-Correa, W. D. Gao // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 553, № 1–3. – P. 222–228.
5. Dowd, B. F. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11 / B. F. Dowd, M. Heiber, A. Chan, H. H. Heng, L. C. Tsui, J. L. Kennedy, X. Shi, A. Petronis, S. R. George, T. Nguyen // *Gene.* – 1993. – Vol. 136, № 1–2. – P. 355–360.
6. Han, S. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice / S. Han, E. W. Englander, G. A. Gomez, F. J. Aronson, C. Rastellini, R. P. Garofalo, D. Kolli, T. Quertermous, R. Kundu, G. H. Jr. Greeley // *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology.* – 2013. – Vol. 305, № 2. – P. G139–G150.
7. Heinonen, M. V. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding / M. V. Heinonen, A. K. Purhonen, P. Miettinen, M. Pääkkönen, E. Pirinen, E. Alhava, K. Akerman, K. H. Herzig // *Regul. Pept.* – 2005. – Vol. 130, № 1–2. – P. 7–13.
8. Hosoya, M. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin / M. Hosoya, Y. Kawamata, S. Fukusumi, R. Fujii, Y. Habata, S. Hinuma, C. Kitada, S. Honda, T. Kurokawa, H. Onda, O. Nishimura, M. Fujino // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275, № 28. – P. 21061–21067.
9. Ishida, J. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo / J. Ishida, T. Hashimoto, Y. Hashimoto, S. Nishiwaki, T. Iguchi, S. Harada, T. Sugaya, H. Matsuzaki, R. Yamamoto, N. Shiota, H. Okunishi, M. Kihara, S. Umemura, F. Sugiyama, K. Yagami, Y. Kasuya, N. Mochizuki, A. Fukamizu // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 25. – P. 26274–26279.
10. Kawamata, Y. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding / Y. Kawamata, Y. Habata, S. Fukusumi, M. Hosoya, R. Fujii, S. Hinuma, N. Nishizawa, C. Kitada, H. Onda, O. Nishimura, M. Fujino // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2001. – Vol. 1538, № 2–3. – P. 162–171.

11. Klein, M. J. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells / M. J. Klein, J. N. Skepper, A. P. Davenport // *Regul. Pept.* – 2005. – Vol. 126, № 3. – P. 233–240.
12. Lee, D. K. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor / D. K. Lee, R. Cheng, T. Nguyen, T. Fan, A. P. Kariyawasam, Y. Liu, D. H. Osmond, S. R. George, B. F. O'Dowd // *J. Neurochem.* – 2000. – Vol. 74, № 1. – P. 34–41.
13. Lee, D. K. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action / D. K. Lee, V. R. Saldivia, T. Nguyen, R. Cheng, S. R. George, B. F. O'Dowd // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146, № 1. – P. 231–236.
14. Matsumoto, M. Low stringency hybridization study of the dopamine D4 receptor revealed D4-like mRNA distribution of the orphan seven-transmembrane receptor, APJ, in human brain / M. Matsumoto, K. Hidaka, H. Akiho, S. Tada, M. Okada, T. Yamaguchi // *Neurosci Lett.* – 1996. – Vol. 219, № 2. – P. 119–122.
15. O'Carroll, A. M. Distribution of mRNA encoding B78/APJ, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues / A. M. O'Carroll, T. L. Selby, M. Palkovits, S. J. Lolait // *Biochim Biophys Acta.* – 2000. – Vol. 1492, № 1. – P. 72–80.
16. Park, H. Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, and acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in response to exercise / H. Park, V. K. Kaushik, S. Constant, M. Prentki, E. Przybytkowski, N. B. Ruderman, A. K. Saha // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 36 – P. 32571–32577.
17. Principe, A. The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease / A. Principe, P. Melgar-Lesmes, G. Fernández-Varo, L. R. del Arbol, J. Ros, M. Morales-Ruiz, M. Bernardi, V. Arroyo, W. Jiménez // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48, № 4. – P. 1193–1201.
18. Researchers develop synthetic peptide that could be a new class of drugs for heart disease – Режим доступа: <http://www.news-medical.net/news/20130918/Researchers-develop-synthetic-peptide-that-could-be-a-new-class-of-drugs-for-heart-disease.aspx>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 16.10.2013.
19. Sawane, M. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity / M. Sawane, K. Kajiya, H. Kidoya, M. Takagi, F. Muramatsu, N. Takakura // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62, № 6. – P. 1970–1980.
20. Szokodi, I. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility / I. Szokodi, P. Tavi, G. Foldes, S. Voutilainen-Myllylä, M. Ilves, H. Tokola, S. Pikkarainen, J. Piuholo, J. Rysä, M. Tóth, H. Ruskoaho // *Circ. Res.* – 2002. – Vol. 91, № 5. – P. 434–440.
21. Tatemoto, K. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor / K. Tatemoto, M. Hosoya, Y. Habata, R. Fujii, T. Kakegawa, M. X. Zou, Y. Kawamata, S. Fukusumi, S. Hinuma, C. Kitada, T. Kurokawa, H. Onda, M. Fujino // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 251, № 2. – P. 471–476.
22. Tatemoto, K. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism / K. Tatemoto, K. Takayama, M. X. Zou, I. Kumaki, W. Zhang, K. Kumano, M. Fujimiya // *Regul. Pept.* – 2001. – Vol. 99, № 2–3. – P. 87–92.
23. Vickers, C. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase / C. Vickers, P. Hales, V. Kaushik, L. Dick, J. Gavin, J. Tang, K. Godbout, T. Parsons, E. Baronas, F. Hsieh, S. Acton, M. Patane, A. Nichols, P. Tummino // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 17. – P. 14838–14843.
24. Zhang, J. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats / J. Zhang, C. X. Ren, Y. F. Qi, L. X. Lou, L. Chen, L. K. Zhang, X. Wang, C. Tang // *Life Sci.* – 2006. – Vol. 79, № 12. – P. 1153–1159.
25. Zhong, J. C. The novel peptide apelin regulates intrarenal artery tone in diabetic mice / J. C. Zhong, Y. Huang, L. M. Yung, C. W. Lau, F. P. Leung, W. T. Wong, S. G. Lin, X. Y. Yu // *Regul. Pept.* – 2007. – Vol. 144, № 1–3. – P. 109–114.
26. Zhong, J. C. Apelin modulates aortic vascular tone via endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway in diabetic mice / J. C. Zhong, X. Y. Yu, Y. Huang, L. M. Yung, C. W. Lau, S. G. Lin // *Cardiovasc Res.* – 2007. – Vol. 74, № 3. – P. 388–395.
27. Zou, M. X. Apelin peptides block the entry of human immunodeficiency virus (HIV) / M. X. Zou, H. Y. Liu, Y. Haraguchi, Y. Soda, K. Tatemoto, H. Hoshino // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 473, № 1. – P. 15–18.

References

1. Cayabyab M., Hinuma S., Farzan M., Hyeryun C., Shoji F., Chieko K., Naoki N., Masaki H., Osamu N., Tsehaynesh M., Georgios P., Jaap G., Masahiko F., Joseph S. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *J. Virol.*, 2000, vol. 74, no. 24, pp. 11972–11976.
2. Charles C. J., Rademaker M. T., Richards A. M. Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep. *J. Endocrinol.*, 2006, vol. 189, no. 3, pp. 701–710.
3. Cheng X., Cheng X.S., Pang C.C. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003, vol. 470, no. 3, pp. 171–175.

4. Dai T., Ramirez-Correa G., Gao W. D. Apelin increases contractility in failing cardiac muscle. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006, vol. 553, no. 1–3, pp. 222–228.
5. Dowd B. F., Heiber M., Chan A., Heng H. H., Tsui L. C., Kennedy J. L., Shi X., Petronis A., George S. R., Nguyen T. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*, 1993, vol. 136, no. 1–2, pp. 355–360.
6. Han S., Englander E. W., Gomez G. A., Aronson F. J., Rastellini C., Garofalo R. P., Kolli D., Quertermous T., Kundu R., Greeley G. H. Jr. Pancreatitis activates pancreatic apelin-APJ axis in mice. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2013 vol. 305, no. 2, pp. G139–G150.
7. Heinonen M. V., Purhonen A. K., Miettinen P., Pääkkönen M., Pirinen E., Alhava E., Akerman K., Herzig K. H. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul. Pept.*, 2005, vol. 130, no. 1–2, pp. 7–13.
8. Hosoya M., Kawamata Y., Fukusumi S., Fujii R., Habata Y., Hinuma S., Kitada C., Honda S., Kurokawa T., Onda H., Nishimura O., Fujino M. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 28, pp. 21061–21067.
9. Ishida J., Hashimoto T., Hashimoto Y., Nishiwaki S., Iguchi T., Harada S., Sugaya T., Matsuzaki H., Yamamoto R., Shiota N., Okunishi H., Kihara M., Umemura S., Sugiyama F., Yagami K., Kasuya Y., Mochizuki N., Fukamizu A. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 25, pp. 26274–26279.
10. Kawamata Y., Habata Y., Fukusumi S., Hosoya M., Fujii R., Hinuma S., Nishizawa N., Kitada C., Onda H., Nishimura O., Fujino M. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2001, vol. 1538, no. 2–3, pp. 162–171.
11. Kleinz M. J., Skepper J. N., Davenport A. P. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul. Pept.*, 2005, vol. 126, no. 3, pp. 233–240.
12. Lee D. K., Cheng R., Nguyen T., Fan T., Kariyawasam A. P., Liu Y., Osmond D. H., George S. R., O'Dowd B. F. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J. Neurochem*, 2000, vol. 74, no. 1, pp. 34–41.
13. Lee D. K., Saldivia V. R., Nguyen T., Cheng R., George S. R., O'Dowd B. F. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology*, 2005, vol. 146, no. 1, pp. 231–236.
14. Matsumoto M., Hidaka K., Akiho H., Tada S., Okada M., Yamaguchi T. Low stringency hybridization study of the dopamine D4 receptor revealed D4-like mRNA distribution of the orphan seven-transmembrane receptor, APJ, in human brain. *Neurosci Lett*, 1996, vol. 219, no. 2, pp. 119–122.
15. O'Carroll A. M., Selby T. L., Palkovits M., Lolait S. J. Distribution of mRNA encoding B78/APJ, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, vol. 1492, no. 1, pp. 72–80.
16. Park H., Kaushik V.K., Constant S., Prentki M., Przybytkowski E., Ruderman N. B., Saha A. K. Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, and acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in response to exercise. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, no. 36, pp. 32571–32577.
17. Principe A., Melgar-Lesmes P., Fernández-Varo G. Alessandro Principe1, Pedro Melgar-Lesmes, Fernández-Varo G., Ruiz del Arbol L., Ros J., Morales-Ruiz M., Bernardi M, Arroyo V., Jiménez W. The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease. *Hepatology*, 2008, vol. 48, no. 4, pp. 1193–1201.
18. Researchers develop synthetic peptide that could be a new class of drugs for heart disease. Available at: <http://www.news-medical.net/news/20130918/Researchers-develop-synthetic-peptide-that-could-be-a-new-class-of-drugs-for-heart-disease.aspx> (accessed 16 October 2013).
19. Sawane M., Kajiya K., Kidoya H., Takagi M., Muramatsu F., Takakura N. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. *Diabetes.*, 2013 vol. 62, no. 6, pp. 1970–1980.
20. Szokodi I., Tavi P., Foldes G. Voutilainen-Myllylä S., Ilves M., Tokola H., Pikkarainen S., Piihola J., Rysä J., Tóth M., Ruskoaho H. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ. Res.*, 2002, vol. 91, no. 5, pp. 434–440.
21. Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y., Fujii R., Kakegawa T., Zou M. X., Kawamata Y., Fukusumi S., Hinuma S., Kitada C., Kurokawa T., Onda H., Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, vol. 251, no. 2, pp. 471–476.
22. Tatemoto K., Takayama K., Zou M. X., Kumaki I., Zhang W., Kumano K., Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul. Pept.*, 2001, vol. 99, no. 2–3, pp. 87–92.
23. Vickers C., Hales P., Kaushik V., Dick L., Gavin J., Tang J., Godbout K., Parsons T., Baronas E., Hsieh F., Acton S., Patane M., Nichols A., Tummino P. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 277, no. 17, pp. 14838–14843.
24. Zhang J., Ren C. X., Qi Y. F., Lou L. X., Chen L., Zhang L. K., Wang X., Tang C. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.*, 2006, vol. 79, no. 12, pp. 1153–1159.

25. Zhong J. C., Huang Y., Yung L. M., Lau C. W., Leung F. P., Wong W. T., Lin S. G., Yu X. Y. The novel peptide apelin regulates intrarenal artery tone in diabetic mice. *Regul. Pept.*, 2007, vol. 144, no. 1-3, pp. 109-114.

26. Zhong J. C., Yu X. Y., Huang Y., Yung L. M., Lau C. W., Lin S. G. Apelin modulates aortic vascular tone via endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway in diabetic mice. *Cardiovasc. Res.*, 2007, vol. 74, no. 3, pp. 388-395.

27. Zou M. X., Liu H. Y., Haraguchi Y., Soda Y., Tatemoto K., Hoshino H. Apelin peptides block the entry of human immunodeficiency virus (HIV). *FEBS Lett*, 2000, vol. 473, no. 1, pp. 15-18.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.24+616.12:616.153.96

© А.Х. Ахминеева, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, О.С. Полунина, 2014

УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНО-КАРДИАЛЬНОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

Ахминеева Азиза Халиловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Было обследовано 35 больных хронической обструктивной болезнью легких, 35 больных ишемической болезнью сердца, 35 больных артериальной гипертензией, 40 пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца и 40 пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Во всех группах пациентов изучено содержание в плазме крови С-реактивного протеина. Установлено, что при коморбидном сочетании хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца имеет место повышение продукции С-реактивного протеина по сравнению с монозоологией (хронической обструктивной болезнью легких, ишемической болезнью сердца). Развитие артериальной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких не сопровождается увеличением уровня С-реактивного протеина по сравнению с монозоологией (хронической обструктивной болезнью легких). Сочетание хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца более неблагоприятно в отношении системной воспалительной активации, чем сочетание хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензии.

Ключевые слова: С-реактивный протеин, респираторно-кардиальная патология, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

THE LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH RESPIRATORY-CARDIAC COMORBIDITY

Akhmineeva Aziza Kh., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, Russia, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Sevostyanova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

Polunina Olga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

35 patients with chronic obstructive pulmonary disease, 35 patients with ischemic heart disease, 35 patients with arterial hypertension, 40 patients with combination of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease and 40 patients with combination of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension were examined. The content of C-reactive protein in blood plasma has been studied in all groups of patients. We found out that there was an increased production of C-reactive protein compared to monozology (chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease) at the comorbid combination of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart

disease. The development of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease was not accompanied by an increased level of C-reactive protein compared to monozology (chronic obstructive pulmonary disease). The combination of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease was more unfavorable with regard to the systemic inflammatory activation than the combination of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension.

Key words: *C-reactive protein, respiratory-cardiac pathology, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, ischemic heart disease.*

Введение. На современном этапе исследование С-реактивного протеина (СРП) находит все большее применение в клинической медицине. Повышенный уровень СРП может рассматриваться как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: для оценки риска развития осложненных форм ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе рецидивов нестабильной стенокардии, для стратификации риска осложненного течения ИБС, в первую очередь, как маркер острых коронарных синдромов [11, 15, 19, 21]. Использование СРП как показателя нестабильности атеросклеротических бляшек оправдано в контексте воспалительной теории патогенеза атеросклероза, получившей последние годы множество научных подтверждений [6, 8, 13].

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), высока в популяции и распространенность пациентов, страдающих одновременно ХОБЛ и артериальной гипертензией (АГ) [2, 4, 5, 10]. Известно, что при ХОБЛ ключевым патогенетическим компонентом является воспалительный процесс. СРП – один из наиболее известных и доступных биомаркеров системного воспаления. При ХОБЛ отмечается повышение СРП, уровень которого коррелирует с активностью заболевания [1, 14, 16, 18, 20].

Таким образом, системное воспаление является общим патогенетическим звеном для ХОБЛ, атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и ИБС и служит как маркером тяжести заболевания, так и предиктором его прогрессирования [12, 17].

Цель: изучить клинико-диагностическое значение С-реактивного протеина при коморбидной патологии (ХОБЛ + АГ, ХОБЛ + ИБС).

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 г., протокол № 2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Для выполнения поставленной цели в условиях ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» было обследовано 6 групп пациентов: пациенты с ХОБЛ 2–3 стадии (35 человек), пациенты с ИБС: стенокардией напряжения 2–3 функционального класса (35 человек), пациенты с АГ 2 стадии (35 человек), пациенты с сочетанием ХОБЛ + ИБС (40 человек), пациенты с сочетанием ХОБЛ + АГ (40 человек) и группа соматически здоровых лиц (27 человек). У пациентов с сочетанием ХОБЛ + АГ, ХОБЛ + ИБС артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца развились на фоне уже диагностированной ХОБЛ.

Диагноз ХОБЛ выставляли на основании критериев GOLD, с использованием материалов «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» под редакцией А.С. Белевского [3].

Диагноз АГ, определение стадии, расчет риска развития осложнений определяли на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований согласно Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ. Диагноз стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» [7].

Определение уровня СРП производили с применением диагностических наборов «CRP (HS) Wide Range НТІ» (High Technology Inc., США). Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0, Stat Soft, Inc. [9].

Результаты исследования и их обсуждение. Исследовав уровень СРП в сыворотке больных с монозонологией (АГ, ХОБЛ, ИБС) и коморбидными сочетаниями (ХОБЛ + АГ и ХОБЛ + ИБС), подтвердили наличие у пациентов данных групп системной воспалительной активации. Как видно из таблицы, уровень СРП в сыворотке крови больных с монозонологией (АГ, ХОБЛ, ИБС) статистически значимо ($p < 0,001$) превышал уровень СРП в плазме соматически здоровых лиц. Так, медиана,

интерквартильные и интерпроцентильные (5; 95) размахи уровня СРП при АГ составили 3,5 [0,9; 6,7], [0,5; 8,3] мкг/мл, при ИБС – 7,5 [3,3; 9,3], [0,7; 11,3] мкг/мл, при ХОБЛ – 8,6 [3,8; 13,2], [1,0; 14,6] мкг/мл, против 0,7 [0,4; 0,9], 0,1; 2,1 мкг/мл в группе соматически здоровых лиц, что отражало гиперпродукцию данного протеина и наличие системной воспалительной активации при указанных заболеваниях.

Таблица

Уровень С-реактивного протеина у больных с респираторно-кардиальной коморбидностью (ХОБЛ + АГ, ХОБЛ + ИБС)

Группа сравнения	Медиана, нг/мл	Квартили нижний; верхний	Процентили 5; 95	Критерий сравнения и уровень статистической значимости p
Соматически здоровые лица (контроль 1), n = 27	0,7	0,4; 0,9	0,1; 2,1	
Больные АГ (контроль 2), n = 35	3,5	0,9; 6,7	0,5; 8,3	$p_1 < 0,001$
Больные ИБС (контроль 3), n = 35	7,5	3,3; 9,3	0,7; 11,3	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Больные ХОБЛ, n = 35	8,6	3,8; 13,2	1,0; 14,6	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,169$
Больные ХОБЛ + АГ, n = 40	7,75	5,85; 12,3	2,2; 16,5	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_4 = 0,629$
Больные ХОБЛ + ИБС, n = 40	10,45	8,75; 13,6	4,55; 21,2	$p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,01$ $p_5 = 0,002$
				$H (df = 2; n = 110) = 17,64$ $p_6 < 0,001$ $H (df = 2; n = 110) = 15,09$ $p_7 < 0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц; p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных АГ; p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных ИБС; p_4 – уровень статистической значимости различий с группой больных ХОБЛ; p_5 – уровень статистической значимости различий с группой больных ХОБЛ + АГ; p_6 – уровень статистической значимости различий при межгрупповом сравнении (ХОБЛ, АГ, ХОБЛ + АГ); p_7 – уровень статистической значимости различий при межгрупповом сравнении (ХОБЛ, ИБС, ХОБЛ + ИБС)

В группе больных с сочетанием ХОБЛ + АГ медиана, интерквартильные и интерпроцентильные размахи уровня СРП составили 7,75 [5,85; 12,3], [2,2; 16,5] мкг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,001$).

При межгрупповом сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test) в группах больных АГ, ХОБЛ и ХОБЛ + АГ различия были статистически значимы – $H (df = 2; n = 110) = 17,64; p < 0,001$. Однако при попарном сравнении групп было установлено, что уровень СРП у больных ХОБЛ был статистически значимо выше, чем в группе больных АГ ($p < 0,001$), что отражало большую выраженность системной воспалительной активации у пациентов с ХОБЛ по сравнению с больными АГ. При попарном сравнении данных в группе больных с сочетанием ХОБЛ + АГ с данными в группах больных АГ и ХОБЛ было установлено, что уровень СРП у пациентов с сочетанием ХОБЛ + АГ был статистически значимо выше, чем в группе больных АГ ($p < 0,001$) и не имел статистически значимых различий с группой больных ХОБЛ ($p = 0,629$).

Это подтвердило сделанный ранее вывод об активации системного воспаления и у пациентов с АГ, и у больных ХОБЛ, статистически значимо более выраженной при ХОБЛ. В то же время развитие АГ у пациентов с ХОБЛ не сопровождается усилением системной воспалительной активации и увеличением уровня СРП по сравнению с монозонологией (ХОБЛ). Таким образом, убедительных данных о роли системного воспаления в развитии коморбидного сочетания АГ + ХОБЛ не получено.

В группе больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС медиана, интерквартильные и интерпроцентильные размахи уровня СРП составили 10,54 [8,75; 13,6] мкг/мл, что было статистически значимо выше, по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,001$). Различия с группой больных ИБС ($p < 0,001$) и с группой больных ХОБЛ ($p = 0,01$) были статистически значимы.

Из полученных данных был сделан вывод о том, что при коморбидном сочетании ХОБЛ + ИБС имеет место повышение продукции СРП по сравнению с монозонологией (ХОБЛ, ИБС). Взаимосвязь нарастания воспалительного ответа у пациентов с ХОБЛ с присоединением ИБС также подтверждалась при межгрупповом (ХОБЛ, ИБС, ХОБЛ + ИБС) сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test, $H(df = 2; n = 110) = 15,09; p < 0,001$). Кроме того, сочетание ХОБЛ + ИБС более неблагоприятно в отношении системной воспалительной активации и избыточной продукции СРП, чем сочетание ХОБЛ + АГ.

Заключение. У пациентов с ХОБЛ, как и у пациентов с АГ и ИБС, была выявлена гиперпродукция СРП, отражающая наличие системной воспалительной активации. Убедительных данных о роли системного воспаления в развитии коморбидного сочетания АГ + ХОБЛ не получено. В то же время у пациентов, одновременно страдающих ХОБЛ и ИБС, имело место повышение продукции СРП по сравнению с монозонологией (ХОБЛ, ИБС), обнаружена взаимосвязь выраженности системного воспаления с развитием коморбидного сочетания ХОБЛ + ИБС.

Список литературы

1. Авдеев, Н. С. Клиническое значение С-реактивного белка при ХОБЛ / Н. С. Авдеев // Медицинский вестник. – 2009. – № 18 (487). – С. 8–9.
2. Авдеев, С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5–13.
3. Белевский, А. С. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD) / А. С. Белевский. – М. : Атмосфера, 2009. – 100 с.
4. Голошубина, В. В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Голошубина. – Омск, 2007. – 20 с.
5. Задионченко, В. С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, Е. В. Шилова // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 11 (9). – С. 535–538.
6. Карпов, Ю. А. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : новые ориентиры? / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 19. – С. 847.
7. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Пересмотр 2009 г. / Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов. – М. : МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с.
8. Поляков, А. Е. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца / А. Е. Поляков, В. В. Шишкин // Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 14–17.
9. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
10. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.
11. Anzai, T. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction / T. Anzai, T. Yoshikawa, H. Shiraki, Y. Asakura, M. Akaishi, H. Mitamura, S. Ogawa // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 3. – P. 778–784.
12. Dahl, M. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / M. Dahl, J. Vestbo, P. Lange, S. E. Bojesen, A. Tybjaerg-Hansen, B. G. Nordestgaard // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 175, № 3. – P. 250–255.
13. Fichtlscherer, S. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease / S. Fichtlscherer, G. Rosenberger, D. H. Walter, S. Breuer, S. Dimmeler, A. M. Zeiher // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 9. – P. 1000–1006.
14. Hurst, J. R. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J. R. Hurst, G. C. Donaldson, W. R. Perera, T. M. Wilkinson, J. A. Bilello, G. W. Hagan, R. S. Vessey, J. A. Wedzicha // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174, № 8. – P. 867–874.
15. Kaptoge, S. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality : an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe, M. B. Pepys, S. G. Thompson, R. Collins, J. Danesh // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 9709. – P. 132–140.
16. Man, S. F. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease / S. F. Man, J. E. Connett, N. R. Anthonisen, R. A. Wise, D. P. Tashkin, D. D. Sin // Thorax. – 2006. – Vol. 61, № 10. – P. 849–853.
17. Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J. T. Willerson, E. T. Yeh // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 18. – P. 2165–2168.
18. Stolz, D. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD / D. Stolz, M. Christ-Crain, N. G. Morgenthaler, J. Leuppi, D. Miedinger, R. Bingisser, C. Müller, J. Struck, B. Müller, M. Tamm // Chest. – 2007. – Vol. 131, № 4. – P. 1058–1067.

19. Suleiman, M. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein / M. Suleiman, R. Khatib, Y. Agmon, R. Mahamid, M. Boulos, M. Kapeliovich, Y. Levy, R. Beyar, W. Markiewicz, H. Hammerman, D. Aronson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 5. – P. 962–968.
20. Van Durme, Y. M. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease / Y. M. Van Durme, K. M. Verhamme, A. J. Aarnoudse, G. R. Van Pottelberge, A. Hofman, J. C. Witteman, G. F. Joos, Brusselle G. G., Stricker B. H. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 5. – P. 375–382.
21. Zacho, J. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease / J. Zacho, A. Tybjaerg-Hansen, J. S. Jensen, P. Grande, H. Sillesen, B. G. Nordestgaard // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 18. – P. 1897–1908.

References

1. Avdeev N. S. Klinicheskoe znachenie S - reaktivnogo belka pri HOBL [The clinical significance of C - reactive protein in patients with COPD]. *Medicinskij vestnik* [Medical Bulletin], 2009, vol. 487, no. 18, pp. 8–9.
2. Avdeev S. N., Bajmakanova G. E. HOBL i serdechno – sosudistye zabojevanija: mehanizmy asociacii [COPD and cardiovascular disease: association mechanisms]. *Pul'monologija* [Pulmonology], 2008, no. 1, pp. 5–13.
3. Belevskij A. S. *Global'naja strategija diagnostiki, lechenija i profilaktiki hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih (GOLD)* [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive lung disease (GOLD)]. Moscow, Atmosphere, 2009, 100 p.
4. Goloshubina V.V. *Arterial'naja gipertenzija u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Abstract of thesis of medical sciences candidate]. Omsk, 2007, 20 p.
5. Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Shilova E.V. Kliniko-funkcional'nye osobennosti arterial'noj gipertonii u bol'nyh hronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkih [Clinical and functional characteristics of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Russkij meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2003, vol. 9, no. 11, pp. 535–538.
6. Karpov Yu. A., Sorokin E. V. Pervichnaja profilaktika serdechno - sosudistyh zabojevanij: novye orientiry? [Primary prevention of cardiovascular disease: new guidelines?]. *Russkij medicinskij zhurnal* [Russian journal of medicine], 2002, no.19, p. 847.
7. Oganov R. G. Mamedov M. N. *Nacional'nye klinicheskie rekomendacii Vserossijskogo nauchnogo obshhestva kardiologov. Peresmotr 2009 goda* [National Guidelines published by the Russian Society of Cardiology. Review 2009]. Moscow, Medi Expo, 2009, 389 p.
8. Polyakov A. E., Shishkin V. V. S-reaktivnyj belok kak prognosticheskij faktor u bol'nyh s ishemicheskoj bolezni serdca [C - reactive protein as a prognostic factor in patients with ischemic heart disease]. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal* [Ukrainian cardiological journal], 2006, no. 1, pp. 14–17.
9. Rebrova O. Yu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2002, 312 p.
10. Chuchalin A. G. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezni legkih i soputstvujushhie zabojevanija [Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant diseases]. *Pul'monologija* [Pulmonology], 2008, no. 2, pp. 5–14.
11. Anzai T., Yoshikawa T., Shiraki H., Asakura Y, Akaishi M, Mitamura H, Ogawa S. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 3, pp. 778–784.
12. Dahl M., Vestbo J., Lange P., Bojesen S. E., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B. G. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2007, vol. 175, no. 3, pp. 250–255.
13. Fichtlscherer S., Rosenberger G., Walter D. H., Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2000, vol. 102, no. 9, pp. 1000–1006.
14. Hurst J. R., Donaldson G. C., Perera W. R., Wilkinson T. M., Bilello J. A., Hagan G. W., Vessey R. S., Wedzicha J. A. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, vol. 174, no. 8, pp. 867–874.
15. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M. B., Thompson S. G., Collins R., Danesh J. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9709, pp. 132–140.
16. Man S. F., Connett J. E., Anthonisen N. R., Wise R. A., Tashkin D. P., Sin D. D. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 849–853.
17. Pasceri V., Willerson J. T., Yeh E. T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000, vol. 102, no. 18, pp. 2165–2168.

18. Stolz D., Christ-Crain M., Morgenthaler N. G., Leuppi J., Miedinger D., Bingisser R., Müller C., Struck J., Müller B., Tamm M. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*, 2007, vol. 131, no. 4, pp. 1058–1067.
19. Suleiman M., Khatib R., Agmon Y., Mahamid R., Boulos M., Kapeliovich M., Levy Y., Beyar R., Markiewicz W., Hammerman H., Aronson D. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction predictive role of C-reactive protein. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, vol. 47, no. 5, pp. 962–968.
20. Van Durme Y. M., Verhamme K. M., Aarnoudse A. J., Van Pottelberge G. R., Hofman A., Wittteman J. C., Joos G. F., Brusselle G. G., Stricker B. H. C-reactive protein levels, haplotypes, and the risk of incident chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2009, vol. 179, no. 5, pp. 375–382.
21. Zacho J., Tybjaerg-Hansen A., Jensen J. S., Grande P., Sillesen H., Nordestgaard B. G. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, no. 18, pp. 1897–1908.

УДК 616.3-053.3:576.8

© О.Г. Жиленкова, О.Л. Воронина, А.М. Амерханова, А.В. Караулов,
С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, М.С. Афанасьев, А.В. Алешкин,
Ю.В. Несвижский, Л.В. Феклисова, Е.Р. Мескина, 2014

ВИДОВОЙ СОСТАВ БИФИДОФЛОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Жиленкова Ольга Геннадьевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологии бифидобактерий, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-916-220-62-87, e-mail: o.g.zhilenkova@yandex.ru.

Воронина Ольга Львовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биологии бифидобактерий, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-916-224-86-83, e-mail: kirolg3@newmail.ru.

Амерханова Аделаида Михайловна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, руководитель лаборатории биологии бифидобактерий, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-916-336-10-83, e-mail: adelaida-mail@mail.ru.

Караулов Александр Викторович, член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. : 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Алешкин Владимир Андрианович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com.

Афанасьев Максим Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, 54, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. : 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Алешкин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, магистр делового администрирования, руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Несвижский Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, декан медико-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. : 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

Феклисова Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением детских инфекционных болезней, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел. : 8(499)-268-22-26, e-mail: moniki@monikiweb.ru.

Мескина Елена Руслановна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детских инфекционных болезней, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, тел. : 8-916-121-61-72, e-mail: meskinaelena@rambler.ru.

Приведены результаты изучения видового состава бифидофлоры детей, относящихся к разным возрастным группам как обоснование индивидуализации подходов к коррекции дисбиотических нарушений.

Ключевые слова: микробиота, биотоп, желудочно-кишечный тракт, бифидобактерии, фенотипические и молекулярно-генетические методы исследования.

SPECIES COMPOSITION OF BIFIDOFLORA OF GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN

Zhilenkova Olga G., Cand. Sci. (Biol.), Leading Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-220-62-87, e-mail: o.g.zhilenkova@yandex.ru.

Voronina Olga L., Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-224-86-83, e-mail: kirolg3@newmail.ru.

Amerkhanova Adelaida M., Dr. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Head of Laboratory, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-336-10-83, e-mail: adelaida-mail@mail.ru.

Karaulov Aleksandr V., Corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Afanasiev Stanislav S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist, Deputy Director, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Aleshkin Vladimir A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist, Director, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com.

Afanasiev Maxim S., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Aleshkin Andrey V., Dr. Sci. (Biol.), MBA, Head of Laboratory, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Nesvizhsky Yuri V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty for Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

Feklisova Lyudmila V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Schepkin St., Moscow, 129110, Russia, tel: 8 (499)-268-22-26, e-mail: moniki@monikiweb.ru.

Meskina Elena R., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 61/2 Schepkin St., Moscow, 129110, Russia, tel: 8-916-121-61-72, e-mail: meskinaelena@rambler.ru.

This article presents the results of the research of the species composition of bifidoflora in children of different age groups to substantiate individualization of approaches to correction of disbiotic problems.

Key words: *microbiota, biotope, gastrointestinal tract, bifidobacteria, phenotypic and molecular genetic methods of investigation.*

Введение. Каждому человеку присущ свой микробиологический фенотип микробиоты – эволюционно сложившегося сообщества разнообразных микроорганизмов, населяющих открытые полости организма человека, обеспечивающей биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие макроорганизма [11]. Человек стерилен только в чреве матери. При рождении и в течение последующих нескольких лет формируется микробный пейзаж определенных биотопов организма, находящихся между собой в состоянии динамического равновесия [4, 9, 10, 13].

Наибольшее значение для макроорганизма имеют бактерии, образующие биопленку – четкую морфологическую структуру, фиксированную к эпителиоцитам, состоящую, помимо микроорганизмов, из экзополисахаридов различного состава, а также муцина. В период становления биоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) очень важным является создание условий для включения в состав биопленки и доминирования в ней наиболее физиологичной для ребенка микрофлоры [7, 15, 19]. Сформировавшиеся первично «дефектные» биопленки чрезвычайно сложно трансформировать в физиологичные. Патологические биопленки не только не выполняют свою физиологическую функцию, но и сами являются очагом эндогенной инфекции и способствуют развитию иммунодефицитов и формированию аутоиммунных состояний.

Период первичного становления микробиоценоза ЖКТ протекает на фоне последовательного вытеснения одних видов бактерий другими вследствие их биоэкологических преимуществ в определенных условиях – аутогенной сукцессии [1, 5, 14, 17]. В микрофлоре ЖКТ детей данная закономерность наиболее ярко прослеживается в смене и доминировании разных видов бифидобактерий в определенные возрастные периоды, что обусловлено рядом естественных физиологических факторов [18]. Бифидобактерии – наиболее значимые представители данного биотопа в детском возрасте (их содержание достигает более 90 % пристеночной и просветной микрофлоры толстой кишки, в то время как у взрослых людей не превышает 20 %) [2, 3, 6]. В работах 60–70-х гг. прошлого века показано, что видовой состав бифидобактерий ЖКТ детей зависит от многих факторов, в первую очередь, от здоровья матери, характера вскармливания, состояния окружающей среды и др. [10]. По мере взросления ребенка он также меняется. Преобладающими видами бифидобактерий у здоровых грудных детей считались *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*. Интересно отметить, что у детей, находившихся на искусственном вскармливании, преобладающим становился вид *Bifidobacterium adolescentis*, характерный для взрослых и детей старшего возраста [15, 19].

Однако наблюдения последних лет показывают, что у современных детей происходит изменение видового состава бифидофлоры ЖКТ [19]. Преобладающим в бифидофлоре младенцев фигурирует вид *Bifidobacterium longum*. Из видов, которые стали чаще выявлять в кишечной микрофлоре грудных детей, следует отметить *Bifidobacterium catenulatum* и *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium angulatum* и *Bifidobacterium animalis* [12]. Наблюдающиеся в настоящее время изменения в качественном и количественном состоянии бифидофлоры современных детей – результат влияния ухудшающейся экологической обстановки, длительного неконтролируемого воздействия антибиотиков на микрофлору родителей и новорожденных и прочих неблагоприятных факторов.

Активное внедрение молекулярно-генетических технологий в практику микробиологических исследований позволило получить новую информацию о составе и свойствах интестинальной микрофлоры у людей разного возраста [8, 16, 18]. В связи с изменениями в микроэкологии ЖКТ ребенка большую важность приобретает необходимость всестороннего изучения фенотипических особенностей и видового спектра бифидофлоры с привлечением методов молекулярно-генетической идентификации видов бифидобактерий, которые являются физиологичными для клинически здоровых детей. Это и определило **цель** настоящего исследования – сравнительное изучение видового состава бифидофлоры современных здоровых детей двух возрастных групп: от рождения до 18 месяцев и 3–5 лет. Не менее важным представляется изучение возможности коррекции ослабленной (угнетенной) индигенной бифидофлоры детей младшей возрастной категории с помощью синбиотика

«Бифидум-Мульти-1» (Россия), содержащего виды *B. infantis*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum*, физиологичные для данной возрастной группы.

Материалы и методы исследования. Выделение бифидобактерий и их количественное определение проводили с помощью бактериологического метода из фекалий обследуемых детей. Изучение ферментативной активности и первичное определение выделенных культур до рода проводили при помощи набора, рекомендованного Роспотребнадзором и наиболее подходящего для идентификации бифидобактерий – АНАЭРОтест 23 в комплекте с реактивом для теста Нитраты, реактивом для теста Индол, суспензионной средой для АНАЭРОтест 23 (Erba Lachema, Чешская Республика).

Генотипирование выделенных культур бифидобактерий и референсных штаммов было проведено молекулярно-генетическим методом [8] на основе амплификации и секвенирования фрагментов генов 16S rDNA и *tal*. Консенсусные последовательности сравнивали с помощью пакета программ BLAST (США) с материалами базы данных GenBank. Видовую принадлежность устанавливали при сходстве 99–100 %. Данные регистрировали в GenBank.

Результаты исследования и их обсуждение. Выделено 287 культур бифидобактерий, которые были идентифицированы до вида.

Видовой спектр бифидофлоры детей в возрасте от 3 до 5 лет (рис. 1) не отличается разнообразием и представлен тремя видами, преобладающим при этом является *B. longum* (72 %); в равных долях встречаются также виды *B. catenulatum* и *B. animalis* (по 14 % каждый).

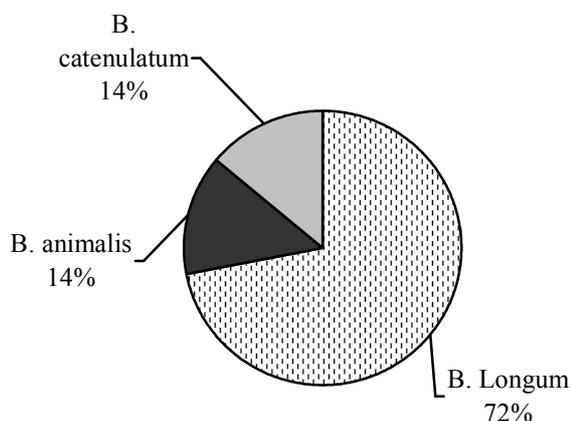


Рис. 1. Видовая принадлежность культур бифидобактерий, выделенных от детей 3–5 лет

Иная картина наблюдалась при изучении культур бифидобактерий, полученных от детей младшей группы: все выделенные культуры были идентифицированы и отнесены к восьми видам (рис. 2). Культуры бифидобактерий преимущественно принадлежали к видам *B. ruminantium* – 23 %, *B. bifidum* – 20 %, *B. pseudocatenulatum* – 17 %. Существенная доля принадлежала также таким видам, как *B. adolescentis* (14 %), *B. longum* / *pseudocatenulatum* (10 %), *B. breve* (10 %). Обнаружены также виды *B. angulatum* (3 %) и *B. longum* (3 %).

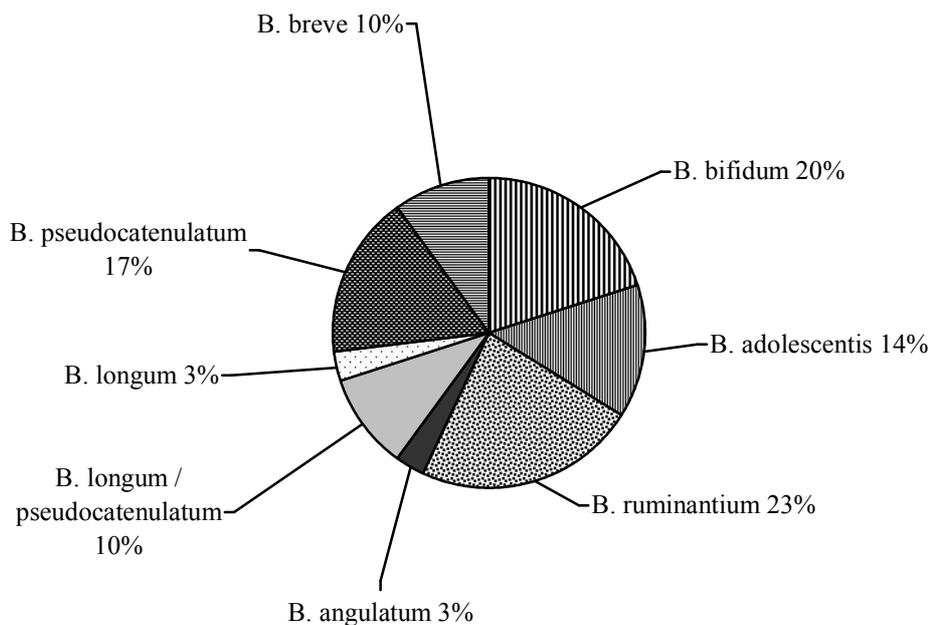


Рис. 2. Видовая принадлежность культур бифидобактерий, выделенных от детей раннего возраста (1–18 месяцев)

Заключение. Таким образом, видовой состав бифидобактерий существенно различается у детей двух возрастных групп: 3–5 лет и 1–18 месяцев. Снижение количества выделяемых видов у детей старшей группы отражает общую тревожную тенденцию – уменьшение биоразнообразия на нашей планете. В особенности это касается микробного мира. Наиболее серьезным образом снижение микробного разнообразия сказывается на системе «человеческий организм – его микробиота». Сокращение числа микроорганизмов-симбионтов разрушает эволюционно сложившиеся механизмы взаимодействия микроорганизмов как между собой, так и с макроорганизмом и снижают степень их приспособления к условиям существования. Экологический прессинг проявляется в существенном изменении и сокращении видового состава бифидофлоры у детей, появлении видов, ранее обнаруживаемых только у животных, физиологическая значимость которых для человека не подтверждена (*B. animalis*, *B. ruminantium*).

На принципе биоразнообразия должно основываться рецептуростроение пробиотических препаратов. Каждый пробиотический штамм отличается индивидуальными особенностями и ценными свойствами, суммирование которых в одном препарате расширяет спектр его действия и повышает эффективность. При этом необходимо учитывать специфику видового состава микробиоты человека, заключающуюся в доминировании определенных видов в различные возрастные периоды.

Список литературы

1. Бигон, М. Экология. Особи, популяции и сообщества: в 2 т. / М. Бигон, Дж. Харпер. – М. : Мир, 1989. – 700 с.
2. Бифидобактерии и их использование в клинике, медицинской промышленности и сельском хозяйстве : сб. трудов МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского / под ред. Д. П. Никитина. – М., 1986. – 208 с.
3. Бондаренко, В. М. Дисбактериоз кишечника как клинко-лабораторный синдром : современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 389 с.
4. Булатова, Е. М. Питание и формирование здоровой кишечной микрофлоры у детей первых месяцев жизни / Е. М. Булатова, Т. В. Габруская, О. К. Нетребко // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 85–89.
5. Воробьев, А. А. Анализ штаммовой общности пристеночных биотопов желудочно-кишечного тракта / А. А. Воробьев, Ю. В. Несвижский, Е. А. Богданова, Е. М. Липницкий, М. Л. Корнеев // Вестник РАМН. – 2004. – № 6. – С. 15–18.
6. Гончарова, Г. И. Количественный уровень бифидофлоры в кишечнике и его коррелятивная связь с состоянием здоровья человека / Г. И. Гончарова, Л. П. Селянова // Антибиотики и микробиология человека и животных : труды Всесоюзного научно-исследовательского института антибиотиков. – М., 1988. – С. 118–124.

7. Ильина, Т. С. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина : феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития / Т. С. Ильина, А. Л. Романова, А. Л. Гинцбург // Генетика. – 2004. – № 40 (11). – С. 1–12.
8. Карзанова, М. В. Определение видовой принадлежности штаммов бифидобактерий на основе секвенирования фрагментов генов 16S рРНК и трансальдозазы / М. В. Карзанова, О. Л. Воронина, В. Г. Лунин, О. Г. Жиленкова, А. М. Амерханова // Сборник докладов Россельхозакадемии. – М., 2006. – № 5. – С. 9–12.
9. Кафарская, Л. И. Особенности становления микрофлоры у детей раннего возраста / Л. И. Кафарская, Е. А. Постникова, Е. Д. Донских, Б. А. Ефимов // Детские инфекции. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 6–11.
10. Козлова, Э. П. Микрофлора кишечника новорожденных в норме и патологии и восстановление ее бифидумбактерином : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э. П. Козлова. – М., 1978. – 25 с.
11. Шендеров, Б. А. Метаболический портрет – основа направленной регуляции обменных процессов в организме / Б. А. Шендеров // Материалы Международного конгресса по медицине активного долголетия и качеству жизни (г. Москва, 7–9 июня 2012 г.). – М., 2012. – С. 220–223.
12. Шкопоров, А. Н. Использование комбинации молекулярно-генетических методов для изучения доминантных штаммов бифидобактерий, колонизирующих кишечник здоровых детей / А. Н. Шкопоров, Б. А. Ефимов, Е. В. Хохлова, Е. В. Кулагина, Л. И. Кафарская // Клиническое питание. – 2007. – № 1–2. – С. А76–А77.
13. Benno, Y. Development of intestinal microflora in humans and animals / Y. Benno, T. Mitsuoka // Bifidobacteria microflora. – 1986. – Vol. 5. – P. 13–25.
14. Gibson, G. R. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics / G. R. Gibson, H. M. Probert, J. V. Loo, R. A. Rastall, M. B. Roberfroid // Nutr. Res Rev. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 259–275.
15. Grönlund, M. M. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease / M. M. Gronlund, M. Gueimonde, K. Laitinen, G. Kociubinski, T. Grönroos, S. Salminen, E. Isolauri // Clinical and Experimental Allergy. – 2007. – Vol. 37, № 12. – P. 1764–1772.
16. Requena, T. Identification, detection, and enumeration of human Bifidobacterium species by PCR targeting the transaldolase gene / T. Requena, J. Burton, T. Matsuki, K. Munro, M. A. Simon, R. Tanaka, K. Watanabe, G. W. Tannock // App. Environ. Microbiol. – 2002. – Vol. 68, № 5. – P. 2420–2427.
17. Reuter, G. Vergleichende Untersuchungen über die Bifidus-Flora im Sfluglings- und Erwachsenenstul. Zentralbl. 1–14 // Bakt. Mikrob. Hyg. 1 Abt. Orig. – 1963. – № 191. – P. 486–507.
18. Sela, D. A. The complete genome sequence of Bifidobacterium longum subsp. Infantis suggests adaptation for milk oligosaccharides / D. A. Sela // Trends in Microbiology 2010. – Vol. 18. – P. 298–307.
19. Smehilová, M. Comparison of intestinal microflora in healthy infants and infants with allergic colitis / M. Smehilová, E. Vilková, J. Nevorál, K. Flajsmanová, J. Killer, V. Rada // Folia Microbiol. (Praha). – 2008. – Vol. 53, № 3. – P. 255–258.

References

1. Begon M., Harper J. *Jekologija. Osobi, populjácii i soobshhestva: v 2-h tomah* [Ecology: Species, Populations and Communities: in 2 volumes]. Moscow, Mir, 1989, 700 p.
2. *Bifidobakterii i ih ispol'zovanie v klinike, medicinskoj promyshlennosti i sel'skom hozjajstve* [Bifidobacteria and their application in clinic, medical industries and agriculture]. Ed. D. P. Nikitin. Moscow, 1986, 208 с.
3. Bondarenko V. M., Matsulevich T. V. *Disbakterioz kishechnika kak kliniko-laboratornyj sindrom: sovremennoe sostojanie problemy* [Intestinal dysbacteriosis as clinical laboratory syndrome: current state of the problem]. Moscow, GEOTAR Media, 2007, 389 p.
4. Bulatova E. M., Gabrusskaya T. V., Netrebko D. C. *Pitanie i formirovanie zdorovoj kishečnoj mikroflory u detej pervyh mesjacev zhizni* [Nutrition and formation of healthy gut microflora in the first months of children's lives]. *Pediatrics* [Pediatrics], 2007, vol. 86, no. 3, pp. 85–89.
5. Vorobyov A. A., Nesvizhski Yu. V., Bogdanova E. A., Lipnitsky E. M., Korneev M. L. *Analiz shtammovoj obshhnosti pristenochnyh biotopov zheludочно-kishechnogo trakta* [Analysis of strain community of gastrointestinal patietal biotopes]. *Vestnik RAMN* [Herald of RAMS], 2004, no. 6, pp. 15–18.
6. Goncharova G. I., Selyanova L. P. *Kolichestvennyj uroven' bifidoflory v kishechnike i ego korreljativnaja svjaz' s sostojaniem zdorov'ja cheloveka* [Quantitative level of bifidoflora in intestine and its correlation with human health condition]. In: *Trudy Vsesojuznogo nauchno-issledovatel'skogo instituta antibiotikov. Antibiotiki i mikroekologija cheloveka i zhivotnyh* [Proceedings of All-Russian Research Institute of Antibiotics. Antibiotics and microecology of human and animals]. Moscow, 1988, pp. 118–124.
7. Ilina T. S., Romanova A. L., Gunzburg A. L. *Bioplenki kak sposob sushhestvovaniya bakterij v okruzhajushhej srede i organizme hozjaina: fenomen, geneticheskij kontrol' i sistemy reguljaccii ih razvitiya* [Biofilms as way of existence of bacteria in environment and hosts organism: phenomenon, genetic control and systems for regulation of their development]. *Genetika* [Genetics], 2004, no. 40 (11), pp. 1–12.

8. Karzanova M. V., Voronina, O. L., Lunin V. G., Zhilenkova O. G., Amerkhanova A. M. *Opređenje vidovoj pripadnosti shtammov bifidobakterij na osnovu sekvenirovanija fragmentov genov 16S pRNK i transal'dolazy* [Determination of species belonging to bifidobacteria strains based on sequencing of fragments of 16S rRNA and transaldolase genes]. In: Sbornik dokladov Rossel'hozakademii [Collection of reports of Russian Academy of Agricultural Sciences]. Moscow, 2006, no. 5, pp. 9–12.
9. Kafarskaya L. I., Postnikova E. A., Donskikh E. D., Efimov B. A. Osobennosti stanovlenija mikroflory u detej rannego vozrasta [Characteristics of microflora development in young children]. *Detskie infekcii* [Childhood Infections], 2006, vol. 5, no. 1, pp. 6–11.
10. Kozlova E. P. Mikroflora kishhechnika novorozhdennyh v norme i patologii i vosstanovlenie ee bifidumbakterinom [Intestinal microflora of newborn in health and disease and its restoration with Bifidumbacterinum]. *Avtoferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Abstract of thesis of medical sciences candidate]. Moscow, 1978. – 25 p.
11. Shenderov B. A. Metabolicheskij portret – osnova napravlennoj reguljacii obmennyh processov v organizme [Metabolic portrait - a basis for regulation of metabolic processes]. *Materialy Mezhdunarodnogo kongressa po medicine aktivnogo dolgoletija i kachestvu zhizni* [Articles of International Congress on Medicine of Active Ageing and Life Quality]. Moscow, 2012, pp. 220–223.
12. Shkorporov A. N., Efimov B. A., Hohlova E. V., Kulagina E. V., Kafarskaya L. I. Ispol'zovanie kombinacii molekularno-geneticheskikh metodov dlja izuchenija dominantnyh shtammov bifidobakterij, kolonizirujushih kishhechnik zdorovyh detej [The Use of combination of molecular genetic methods to study dominant strains of bifidobacteria colonizing intestine of healthy children]. *Klinicheskoe pitanie* [Clinical Nutrition], 2007, no. 1–2, pp. A76–A77.
13. Benno Y, Mitsuoka T. Development of intestinal microflora in humans and animals. *Bifidobacteria Microflora*, 1986, vol. 5, pp. 13–25.
14. Gibson G. R., Probert H. M., Loo J. V., Rastall R. A., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev.*, 2004, vol. 17, no. 2, pp. 259–275.
15. Grönlund M. M., Gueimonde M., Laitinen K., Kociubinski G., Grönroos T., Salminen S., Isolauri E. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. *Clin. Exp. Allergy*, 2007, vol. 37, no. 12, pp. 1764–1772.
16. Requena T., Burton J., Matsuki T., Munro K., Simon M.A., Tanaka R., Watanabe K., Tannock G. W. Identification, detection, and enumeration of human bifidobacterium species by PCR targeting the transaldolase gene. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2002, vol. 68, no. 5, pp. 2420–2427.
17. Reuter G. Vergleichende Untersuchungen über die Bifidus-Flora im Säuglings- und Erwachsenenstadium. *Zentralbl. Bakt. Mikrob. Hyg. 1 Abt. Orig.*, 1963, no. 191, pp. 486–507.
18. Sela D. A. The complete genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* suggests adaptation for milk oligosaccharides. *Trends in Microbiology*, 2010, vol. 18, pp. 298–307.
19. Smehilová M., Vlková E., Nevoral J., Flajsmanová K., Killer J., Rada V. Comparison of intestinal microflora in healthy infants and infants with allergic colitis. *Folia Microbiol (Praha)*, 2008, vol. 53, no. 3, pp. 255–258.

УДК 616.12-008.331.1-053.6:611-018.74

© Е.И. Волчанский, А.Н. Жидких, 2014

**СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ,
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ
И ГЕНЕТИЧЕСКИМ ОТЯГОЩЕНИЕМ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ**

Волчанский Евгений Игнатьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел. : (8442) 54-42-65, e-mail eivolchansky@mail.ru.

Жидких Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница» Россия, 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 76, тел. : (8442) 54-42-60, e-mail: gidkix_vodkb@mail.ru.

При обследовании подростков с артериальной гипертензией первой степени, без признаков поражения органов мишеней с генетическим отягощением по гипертонической болезни выявлено повышение уровня артериолярного тонуса, эндотелий-зависимой вазоконстрикции, истощение эндотелий-зависимой вазодилатации, симпатикотония, снижение суточного индекса при проведении мониторинга артериального давления. Данный паттерн маркирует высокую степень риска развития гипертонической болезни в более зрелом возрасте, что требует проведения реабилитационных мероприятий у подростков.

Ключевые слова: подростки, эндотелиальная дисфункция, генетическое отягощение по гипертонии.

STATE OF ENDOTHELIAL FUNCTION, HEMODYNAMIC INDICES AND HEART RATE VARIABILITY IN ADOLESCENT CHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF THE FIRST DEGREE AND GENETIC HISTORY ON HYPERTENSION

Volchanskiy Evgeny I., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel: (8442) 54-42-65, e-mail: eivolchansky@mail.ru e-mail.

Zhidkikh Andrey N., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Volgograd State Medical University, Cardiologist, Volgograd Regional Children's Clinical Hospital, Russia, 76 Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia, tel: (8442) 54-42-60, e-mail: gidkix_vodkb@mail.ru.

The examination of adolescents with first degree hypertension, with no evidence of target organ damage with the genetic family history of hypertension showed an increase of arteriolar tone, endothelium-dependent vasoconstriction, depletion of endothelium-dependent vasodilation, sympathicotonia, reducing daily index during blood pressure monitoring. This pattern marks a high risk of developing hypertension in later life, which requires rehabilitation of adolescents.

Key words: adolescents, endothelial dysfunction, genetic burden of hypertension.

Введение. Гипертоническая болезнь (ГБ) является актуальной проблемой современной кардиологии и определяет высокую смертность при развитии осложнений, составляя 40–50 % в структуре общей смертности [9]. Истоки гипертонической болезни лежат в детском и подростковом возрасте, в периоде формирования нейрогуморальных механизмов регуляции гемодинамики. Повышение артериального давления (АД), по данным исследований, составляет у детей и подростков до 18 % в популяции [1, 11]. Ранняя диагностика гипертонической болезни у подростков затруднена и основывается на повышенных показателях АД, которое является варибельным как у больных артериальной гипертензией, так и у здоровых лиц. Существенное место в формировании гипертонической болезни принадлежит изменениям регуляции сосудистого тонуса и формированию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [6]. Лабораторное определение отдельных факторов ЭД не дает целостной картины регуляции сосудистого тонуса, итоговой направленности сосудистой реакции. Интерпретация изменений этих показателей затруднена, как и анализ связи с тонусом сосудов. Альтернативными методами определения ЭД являются неинвазивные методики доплерографии и импедансной реовазографии [3, 12, 13, 14].

Цель: определить особенности состояния эндотелиальной функции, показателей гемодинамики, суточного мониторинга АД (СМАД) и варибельности сердечного ритма у детей подросткового возраста с артериальной гипертензией первой степени и генетическим отягощением по гипертонической болезни.

Материалы и методы исследования. Обследовано 109 подростков с артериальной гипертензией первой степени (АГ 1 степени) в возрасте от 12 до 17 лет, из них 91 мальчик (83,4 %) и 18 (16,6 %) девочек, средний возраст составил $14,1 \pm 1,21$ лет. Давность повышения уровня АД отмечалась от 1 года до 5 лет. Во время амбулаторного наблюдения повышение АД выявлялось в офисном измерении аускультативным методом при 3-кратном измерении с 15-минутными интервалами повторно. Критерием включения в исследование явилась АГ 1 степени у подростков с длительностью заболевания от 1 до 5 лет. Критериями исключения – вторичная АГ, гипертензии в сочетании с соматическими заболеваниями различных органов и систем в остром периоде или при осложнениях, конституционально-экзогенное ожирение, проведение медикаментозной терапии. Пациенты обследованы в стационаре областной детской клинической больницы. Все обследованные предъявляли жалобы общего характера на утомляемость, слабость, астению кардиального и церебрального генеза. Всем

подросткам проведено стандартное обследование, включающее в себя суточное мониторирование АД аппаратом «Meditech» (Венгрия), с определением средних значений систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), индекса времени (ИВ), суточного индекса (СИ). Полученные данные анализировали с использованием перцентильных таблиц показателей АД у детей и подростков в зависимости от возраста, роста и пола [5, 10]. Значения выше 95 перцентилья среднесуточного АД, ИВ, САД или ДАД 25–50 % расценивали как АГ 1 степени [10, 16]. Характеристику центральной гемодинамики изучали с помощью эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) аппаратом «Vivid 7 Demension» (США) с определением ударного объема (УО), минутного объема кровообращения (МОК), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) [13]. Суточная вариабельность сердечного ритма (ВСР) изучалась на аппарате «ИНКАРТ 4000» (Россия) с расчетом временных и спектральных показателей. Эндотелиальную функцию (ЭФ) изучали путем определения артериолярного тонуса (АТ) методом реовазографии плеча левой руки [2], эндотелий-зависимой вазоконстрикции (ЭЗВК) при оклюзионной пробе [3] и эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) после реактивной гиперемии [3, 15]. У всех пациентов проводился расчет индекса генетической отягощенности (ИГО) по ГБ как отношение количества родственников первой и второй линии больных ГБ ко всем выявленным родственникам [4].

Группу изучения составили 57 подростков с АГ 1 степени (11 девочек и 46 мальчиков) с генетическим отягощением по гипертонической болезни, у которых ИГО составлял $0,68 \pm 0,12$.

В группу сравнения вошли 52 подростка с АГ 1 степени (7 девочек и 45 мальчиков) без значимого отягощения по гипертонической болезни, у которых ИГО составлял $0,24 \pm 0,14$.

Контрольную группу составили 25 подростков в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст $14,3 \pm 1,45$ лет) 1–2 групп здоровья без генетической отягощенности по гипертонической болезни.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакетов статистических программ Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0. Достоверность полученных данных оценивали парным методом по критерию Стьюдента (t). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты обследования пациентов с АГ 1 степени с генетическим отягощением по ГБ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели СМАД, системной гемодинамики, ВСР, ЭФ у подростков с АГ 1 степени с генетическим отягощением по ГБ (n = 57, M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Группа подростков с АГ 1 степени с генетическим отягощением по гипертонии (ИГО = $0,68 \pm 0,12$) (n = 57)	$\Delta X, \%$
САД, мм рт. ст.	$116,4 \pm 12,1$	$134,4 \pm 7,05$	15,5*
ДАД, мм рт. ст.	$63,4 \pm 12,4$	$75,0 \pm 6,55$	19,0*
ИВ САД, %	$14,1 \pm 12,2$	$48,5 \pm 17,0$	243,9**
ИВ ДАД, %	$8,5 \pm 7,1$	$14,4 \pm 7,7$	64,7**
СИ САД, %	$13,2 \pm 6,8$	$9,8 \pm 2,99$	-25,7*
СИ ДАД, %	$18,1 \pm 7,8$	$17,6 \pm 6,62$	-2,7
АТ, ед	$1342,2 \pm 103,4$	$1910,1 \pm 186,4$	42,3**
ЭЗВД, %	$42,3 \pm 3,4$	$29,6 \pm 3,56$	-30,7**
ЭЗВК, %	$24,8 \pm 3,8$	$37,0 \pm 7,85$	49,1**
УО, мл	$53,1 \pm 15,8$	$56,7 \pm 14,6$	6,7
МОК мл/мин	$3985,5 \pm 245,4$	$4154,8 \pm 261,5$	4,2
СИ мл/мин/м ²	$2876,1 \pm 146,4$	$3120,2 \pm 592,8$	8,4
ИММЛЖ г/м ²	$70,6 \pm 17,9$	$88,3 \pm 19,0$	25,0*
ОПСС дин/см/с	$1267,9 \pm 187,4$	$1556,3 \pm 243,8$	22,8*
LF, мс ² -сутки	$1567,9 \pm 689,1$	$1735,5 \pm 1502,7$	10,7
HF, мс ² сутки	$1132,0 \pm 863,2$	$1113,6 \pm 605,2$	-1,6
VLF, мс ² -сутки	$4528,9 \pm 654,8$	$4840,9 \pm 2457,6$	6,8
pNN50, %	$27,9 \pm 7,4$	$26,2 \pm 8,03$	-6,0
rMSSD, мс	$51,9 \pm 17,7$	$48,1 \pm 14,5$	-7,3

Примечание: * – достоверное различие с $p < 0,05$; ** – достоверное различие с $p < 0,1$

Как видно из таблицы, при проведении СМАД отмечалось повышение среднесуточных значений САД и ДАД, увеличение ИВ, отмечалось снижение уровня СИ менее 10 %, преобладали «нон-дипперы». Показатели центральной гемодинамики характеризовались нормальным уровнем УО,

МОК, повышением ОПСС, АТ, преобладал эу- и гипокинетический тип кровообращения. В вегетативном статусе у всех пациентов преобладала симпатикотония. ЭФ характеризовалась статистически достоверным ($p < 0,1$) повышением ЭЗВК и истощением ЭЗВД. Состояние данных пациентов следует расценивать как высокую степень риска развития гипертонической болезни или предгипертонического состояния [7], так как высокий уровень ЭЗВК является предиктором гипертонической болезни [3, 12, 13].

Результаты обследования пациентов с АГ 1 степени без генетического отягощения по ГБ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели СМАД, системной гемодинамики, ВСР, ЭФ у подростков с АГ 1 степени без генетического отягощения по ГБ (n = 52, M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Группа подростков с АГ 1 степени без генетического отягощения по гипертонии (ИГО = 0,24 ± 0,14) (n = 52)	ΔX, %
САД, мм рт. ст.	116,4 ± 12,1	130,8 ± 7,35	12,0*
ДАД, мм рт. ст.	63,4 ± 12,4	72,7 ± 7,0	14,6*
ИБ САД, %	14,1 ± 12,2	44,25 ± 11,7	213,8**
ИБ ДАД, %	8,5 ± 7,1	15,23 ± 7,45	79,1**
СИ САД, %	13,2 ± 6,8	12,73 ± 2,77	-3,5
СИ ДАД, %	18,1 ± 7,8	16,75 ± 6,4	-7,4
АТ, ед	1342,2 ± 103,4	1126,3 ± 80,55	-16,0*
ЭЗВД, %	42,3 ± 3,4	46,42 ± 3,72	9,7*
ЭЗВК, %	24,8 ± 3,8	19,9 ± 3,8	-19,7*
УО, мл	53,1 ± 15,8	85,3 ± 26,3	60,6**
МОК, мл/мин	3985,5 ± 245,4	5100,9 ± 668,1	27,9*
СИ, мл/мин/м ²	2876,1 ± 146,4	3700,5 ± 467,3	28,6*
ИММЛЖ, г/м ²	70,6 ± 17,9	74,2 ± 25,3	5,0
ОПСС, дин/см/с	1267,9 ± 187,4	1173,6 ± 367,7	-7,4
LF, мс ² -сутки	1567,9 ± 689,1	2214,7 ± 1486,9	41,2**
HF, мс ² сутки	1132,0 ± 863,2	1052,1 ± 625,5	-7,0
VLF, мс ² -сутки	4528,9 ± 654,8	6471,3 ± 4623,1	42,0**
pNN50, %	27,9 ± 7,4	16,09 ± 5,6	-42,3**
rMSSD, мс	51,9 ± 17,7	36,55 ± 14,1	-29,6*

Примечание: * – достоверное различие с $p < 0,05$; ** – достоверное различие с $p < 0,1$

При обследовании группы больных с АГ 1 степени без генетического отягощения по гипертонической болезни не выявлено признаков поражения органов мишеней, изменений на глазном дне. Как видно из таблицы, при проведении СМАД отмечалось повышение среднесуточных значений САД и ДАД, повышение ИБ САД до 43–45 %, ИБ находился в пределах нормальных величин. Показатели центральной гемодинамики характеризовались повышением УО, МОК, гиперкинетическим типом циркуляции, снижением уровня ОПСС, АТ. Вегетативный баланс характеризовался повышением симпатических влияний, о чем свидетельствовало повышение низкочастотных (LF и VLF), снижение высокочастотных (HF) компонентов спектра, снижение уровня временных показателей pNN50 и rMSSD суточной variability ритма сердца. ЭФ была изменена в виде превалирования ЭЗВД и снижения ЭЗВК. Данные гемодинамические изменения характерны для гиперкинетического типа кровообращения и нарушения вегетативной регуляции с мобилизацией аппарата кровообращения. Состояние этих пациентов следует расценить как вегетативную дисфункцию с повышением уровня АД [8, 12, 13].

Сравнительная характеристика обследования детей подросткового возраста с АГ 1 степени с генетическим отягощением по ГБ и без генетического отягощения по ГБ представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, у пациентов с отягощением по гипертонической болезни статистически достоверно ($p < 0,1$) отмечается повышение АТ, увеличение ЭЗВК и снижение ЭЗВД, сопровождающееся снижением СИ САД. Данный паттерн характеризует угрозу развития гипертонической болезни в более зрелом возрасте, ЭЗВК является достоверным и высокоинформативным фактором риска развития гипертонической болезни [3, 12, 13].

Сравнительная характеристика показателей СМАД, системной гемодинамики, ВСР, ЭФ у подростков с АГ 1 степени с генетическим отягощением по ГБ и без генетического отягощения по ГБ (n = 109, M ± m)

Показатель	Группа подростков с АГ 1 степени с генетическим отягощением по гипертензии (ИГО = 0,68 ± 0,12) (n = 57)	Группа подростков с АГ 1 степени без генетического отягощения по гипертензии (ИГО = 0,24 ± 0,14) (n = 52)	ΔX, %
САД, мм рт. ст.	134,4 ± 7,05	130,8 ± 7,35	2,9
ДАД, мм рт. ст.	75,0 ± 6,55	72,7 ± 7,0	3,0
ИВ САД, %	48,5 ± 17,0	44,25 ± 11,7	8,7
ИВ ДАД, %	14,4 ± 7,7	15,23 ± 7,45	5,7
СИ САД, %	9,8 ± 2,99	12,73 ± 2,77	-29,8*
СИ ДАД, %	17,6 ± 6,62	16,75 ± 6,4	4,8
АТ, ед	1910,1 ± 186,4	1126,3 ± 80,55	41,0**
ЭЗВД, %	29,6 ± 3,56	46,42 ± 3,72	-56,8**
ЭЗВК, %	37,0 ± 7,85	19,9 ± 3,8	47,0**
УО, мл	56,7 ± 14,6	85,3 ± 26,3	-50,4**
МОК, мл/мин	4154,8 ± 261,5	5100,9 ± 668,1	-22,7*
СИ, мл/мин/м ²	3120,2 ± 592,8	3700,5 ± 467,3	-18,5*
ИММЛЖ, г/м ²	88,3 ± 19,0	74,2 ± 25,3	15,9*
ОПСС, дин/см/с	1556,3 ± 243,8	1173,6 ± 367,7	24,5*
LF, мс ² -сутки	1735,5 ± 1502,7	2214,7 ± 1486,9	-14,3
HF, мс ² сутки	1113,6 ± 605,2	1052,1 ± 625,5	5,5
VLF, мс ² -сутки	4840,9 ± 2457,6	6471,3 ± 4623,1	-33,6*
pNN50, %	26,2 ± 8,03	16,09 ± 5,6	38,1*
rMSSD, мс	48,1 ± 14,5	36,55 ± 14,1	24,9*

Примечание: * – достоверное различие с $p < 0,05$; ** – достоверное различие с $p < 0,1$

Заключение. Артериальная гипертензия у детей и подростков является симптомом таких гетерогенных состояний, как синдром вегетативной дисфункции (СВД) с выраженной симпатикотонией и мобилизацией аппарата кровообращения, вторичной артериальной гипертензии, гипертонической болезни. Уровень СМАД маркирует конечный результат изменения регуляции функции эндотелия, гемодинамики – повышение АД. Механизм повышенного АД определяется показателями центральной гемодинамики, вегетативной регуляцией, уровнем АТ и состоянием ЭД. Общепринятая ранняя диагностика гипертонической болезни у детей и подростков при отсутствии поражения органов мишеней основывается лишь на характере изменений АД, СМАД, что является запоздалой констатацией. Гипертоническая болезнь начинается не при стабилизации гипертензии, а значительно раньше – при появлении гипертоonusа артериол в микрососудистом русле, протекает латентно и медленно прогрессирует в течение нескольких лет. Известно, что у взрослых больных с гипертонической болезнью 2 стадии при поражении органов-мишеней выявлено повышение ЭЗВК и истощение ЭЗВД. Характер изменения гемодинамики, выявленный у детей подросткового возраста, соответствует таковому у взрослых лиц с гипертонической болезнью 2 стадии, что дает основание для диагностики высокой угрозы развития или скрытого (доклинического) течения сосудистого гипертоonusа-гипертонии [3, 12, 13].

Высокие значения ЭЗВК являются предиктором гипертонической болезни [12, 13]. ЭЗВК является наиболее информативным, интегративным фактором риска развития гипертонической болезни. Чувствительность метода оценки ЭЗВК артериол у пациентов с гипертензией и гипертонической болезнью составляет 97 % при значениях специфичности 44,2 % [3, 12, 13]. У больных с гипертензией и генетическим отягощением по гипертонической болезни уже на этапе развития артериальной гипертензии первой степени характерны изменения ЭЗВК и ЭЗВД, свидетельствующие о скрытой гипертоonusии высокого сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле, которая отсутствует у пациентов с СВД. Пациенты той и другой группы должны получать различную, адекватную, патогенетически обоснованную (немедикаментозную и медикаментозную) терапию и подлежат диспансерному наблюдению с целью профилактики прогрессирования гипертоonusии сосудов микроциркуляторного русла, развития гипертонической болезни.

Список литературы

1. Александров, А. А. Профилактика артериальной гипертензии с детства: подходы, проблемы, перспективы / А. А. Александров, В. Б. Розанов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 3. – Ч. II. – С. 5–9.
2. Волчанский, Е. И. Авторское свидетельство 1163842 СССР, МПК⁷ А61В5/02, А61В5/0295, А61В5/053. Способ измерения артериального тонуса / Е. И. Волчанский; заявитель Волгоградский государственный медицинский институт № 3541318/13, заявл. 17.01.1983, опубл. 30.06.1985. Бюл. № 23–24.
3. Волчанский, Е. И. Возможности импедансометрии в оценке эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией / Е. И. Волчанский, А. Н. Жидких, Е. Л. Стаценко, А. Ю. Сизова // Пермский медицинский журнал (приложение). – 2008. – № 4. – С. 49–54.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение к журналу). – 2008. – № 7. – С. 5–6.
5. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков (второй пересмотр) Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России 2008 года. – Режим доступа : <http://www.cardiosite.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 21.01.2013.
6. Кательницкая, Л. И. Функция эндотелия у больных артериальной гипертензией : учебное пособие для врачей / Л. И. Кательницкая, Л. А. Хаишева. – М. : ФАС-медиа, 2006. – 48 с.
7. Лямина, Н. П. Состояние сосудистого звена при артериальной гипертензии в молодом возрасте / Н. П. Лямина, Н. А. Брояка, С. В. Лямина, В. Н. Сенчихин, Е. А. Коростова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2008. – № 4. – С. 44–47.
8. Мухтарова, А. Н. Типы гемодинамики при артериальной гипертензии и их изменения под влиянием физической нагрузки / А. Н. Мухтарова, Н. Н. Никитина // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 25, № 12. – С. 39–42.
9. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации / Р. Г. Оганов, П. Я. Масленникова // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 1. – С. 4–7.
10. Петров, В. И. Оценка суточного ритма артериального давления у детей / В. И. Петров, М. Я. Ледаев. – Волгоград-Нижний Новгород : ДЕКОМ, 2006. – 76 с.
11. Розанов, В. Б. Прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее проспективное наблюдение) / В. Б. Розанов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 5. – С. 27–41.
12. Снигур, Е. Л. Особенности показателей суточного мониторинга артериального давления и артериального тонуса у молодых лиц с высоким нормальным артериальным давлением / Е. Л. Снигур, М. Е. Стаценко, Е. И. Волчанский, А. Н. Жидких // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 8–10.
13. Снигур, Е. Л. Состояние гемодинамики, сосудистого тонуса и вариабельности ритма сердца у подростков и молодых лиц с высоким нормальным артериальным давлением : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Л. Снигур. – Волгоград, 2010. – 23 с.
14. Devereux, R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man : anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek // Circulation. – 1977. – Vol. 55, № 4. – P. 613–618.
15. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch, D. J. Spiegelhalter, O. I. Miller, I. D. Sullivan, J. K. Lloyd, J. E. Deanfield // Lancet – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111–1115.
16. Soergel, M. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents : multicenter trial including 1141 subjects / M. Soergel, M. Kirschstein, C. Busch, T. Danne, J. Gellermann, R. Holl, F. Krull, H. Reichert, G. S. Reusz, W. Rascher // J. Pediatrics. – 1997. – Vol. 130, № 2. – P. 178–184.

References

1. Aleksandrov A. A., Rozanov V. B. Profilaktika artorial'noy gipertenzee s detstva: podhod, problems, perspektiv [Prevention of arterial hypertension since childhood: approaches, problems, prospects]. *Kardiovoskylarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2004, vol. 3, no. 3, P. II. pp. 5–9.
2. Volchanskiy E. I. *Sposob izmerenia artorial'nogo tonusa* [The method of measurement of arterial tone]. Inventor's certificate USSR no. 1163842, 1985.
3. Volchanskiy E. I., Zhidkih A. N., Statsenko E. L., Sizova A. Yu. *Vozmohnosty impedansometrii v otsenke endotolial'noy disfunktsii u bol'nih artorial'noy gipertenzii* [Impedancemetry possibilities in assessment of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension]. *Permskiy meditsinskiy gurnal (prilohenie)* [Perm Medical Journal (appendix)], 2008, no. 4, pp. 49–54.
4. *Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzee u detey i podrostkov (vtoroy peresmotr) Vserossiyskogo nauchnogo obhchestva kardiologov* [Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Recommendation of the Russian society on arterial hypertension and the Russian Society of Cardiology]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika (Prilohenie k zhurnalu)* [Cardiovascular therapy and prevention (Appendix to the journal)], 2008, no. 7, pp. 5–6.

5. *Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noy gipertenzii u detey i podroskov (vtoroy peresmotr) Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov i associacii detskih kardiologov Rossii 2008* [Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension in children and teenagers (the second revision) the Russian Society of Cardiology and association of children's cardiologists of Russia of 2008]. Available at: <http://www.cardiosite.ru> (accessed 21. January 2013).
6. Katelnitskaya L. I., Haisheva L. A. *Funkcia endotelija u bol'nih arterial'noy gipertoniey* [Function of endothelium in patients with arterial hypertension]. Moscow, FAS media, 2006, 48 p.
7. Lyamina N. P., Broyaka N. A., Lyamina S. V., Senchikhin V. N., Korostova E. A. Sostoyanie sosudistogo zvena pri arterial'noy gipertonii v molodom vozraste [Condition of a vascular link in arterial hypertension in young age]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Bulletin of Volgograd State Medical University], 2008, no. 4, pp. 44–47.
8. Muhtarova A. N., Nikitina N. N. Tipi gemodinamiki pri arterial'noy gipertenzii i ih izmeneniya pod vliyaniem fizicheskoy nagruzki [Haemo dynamics types in arterial hypertension and their changes under the influence of physical activity]. *Klinicheskaya medicina* [Clinical medicine], 2007, vol. 25, no. 12, pp. 39–42.
9. Oganov R. G., Maslennikova P. Ya. Profilaktika serdechno-sosudistih zabolevaniy-real'nyy put' ulushsheniya demografiyeskoy situacii [Prevention of cardiovascular diseases – a real way of improvement of a demographic situation]. *Kardiologia* [Cardiology], 2007, vol. 47, no. 1, pp. 4–7.
10. Petrov V. I., Ledyayev M. Ya. Ocenka sutochnogo ritma arterial'nogo davleniya u detey [Assessment of a daily rhythm of arterial pressure in children]. Volgograd-Nizhny Novgorod, DEKOM, 2006, 76 p.
11. Rozanov V. B. Prognoticheskoe znachenie arterial'nogo davleniya v podrostkovom vozraste (22-letnee prospektivnoe nablyudenie) [Predictive value of arterial pressure in teenagers (22 years prospective supervision)]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2006, vol. 51, no. 5, pp. 27–41.
12. Snigur E. L., Statsenko M. E., Volchanskiy E. I., Zhidkih A. N. Osobennosti pokazateley sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya i arterial'nogo tonusa u molodih lic s visokim normal'nim arterial'nim davleniem [Features of indicators of daily monitoring of arterial pressure and arterial tone in young people with high normal arterial pressure]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy gurnal* [Russian journal of cardiology], 2010, no. 6, pp. 8–10.
13. Snigur E. L. *Sostoyanie gemodinamiki, sosudistogo tonusa i variablenosti ritma serdca u podroskov i molodih lic s visokim normal'nim arterial'nim davleniem. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Condition of haemodynamics, vascular tone and variability of heart rhythm in teenagers and young people with high normal arterial pressure. Abstract thesis of candidate of medical sciences]. Volgograd, 2010, 23 p.
14. Devereux R. B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation*, 1977, vol. 55, no. 4, pp. 613–618.
15. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M., Spiegelhalter D. J., Miller O. I., Sullivan I. D., Lloyd J. K., Deanfield J. E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *Lancet*, 1992, vol. 340, no. 8828, pp. 1111–1115.
16. Soergel M., Kirschtein M., Busch C., Danne T., Gellermann J., Holl R., Krull F., Reichert H., Reusz G. S., Rascher W. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: multicenter trial including 1141 subjects. *J. Pediatrics*, 1997, vol. 130, no. 2, pp. 178–184.

УДК 611.31:616.995.122.21:616.22-008:87

© Л.А. Иванова, А.Н. Уляков, А.О. Плотников, И.В. Иванов, Т.Х. Тимохина,
С.В. Куликова, М.И. Беляева, А.О. Ступников, Е.Д. Хадиева, В.Г. Бычков, 2014

МИКРОБИОЦЕНОЗ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У БОЛЬНЫХ СУПЕРИНВАЗИОННЫМ ОПИСТОРХОЗОМ

Иванова Любовь Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел.: (3452) 20-21-97, e-mail: tgma@tyumsma.ru.

Уляков Андрей Николаевич, врач-стоматолог ООО «Стоматологическая поликлиника № 3», заочный аспирант кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, 625007, г. Тюмень, ул. Широтная 29, корп. 1, тел.: (3452) 26-86-61, e-mail: gsp31@yandex.ru.

Плотников Андрей Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6, тел.: (3532) 77-24-59, e-mail: orgma@esso.ru.

Иванов Иван Васильевич, врач-стоматолог ООО «Стоматологическая поликлиника № 3», заочный аспирант кафедры стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, 625007, г. Тюмень, ул. Широтная 29, корп. 1, тел.: (3452) 26-86-61, e-mail: gsp31@yandex.ru.

Тимохина Татьяна Харитоновна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, (3452) 20-04-77, e-mail: pro-rector@tyumsma.ru.

Куликова Светлана Витальевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел.: (3452) 20-05-34, e-mail: kulikova@tyumsma.ru.

Беляева Маргарита Ивановна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией, ФБГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора по Тюменской области», Россия 625000, г. Тюмень, ул. Холодильная, д. 57, тел.: (3452) 20-54-39, e-mail: belyaeva_mi@mail.ru.

Ступников Антон Олегович, ассистент кафедры патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел.: (3452) 20-05-34, e-mail: kulikova@tyumsma.ru.

Хадиева Елена Дмитриевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», заведующая паталогоанатомическим отделением Бюджетного Учреждения Ханты-Мансийского Автономного округа Югры «Окружная клиническая больница», Россия, 628012, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40, тел.: (34671) 39-03-35, e-mail: hadieva ed@okb_hmao.ru.

Бычков Виталий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел.: (3452) 20-05-34, e-mail: kulikova@tyumsma.ru.

В ротовой полости больных суперинвазивным описторхозом выявлена многочисленная ассоциация микроорганизмов, представленная резидентной микрофлорой, *Helicobacter pylori* и симбионтами личинок описторхозов и марит. На фоне иммунодефицита при суперинвазивном описторхозе оппортунистические микроорганизмы, в том числе симбионты, могут индуцировать патологию зубов и мягких тканей ротовой полости.

Ключевые слова: ротовая полость, микрофлора, описторхоз.

MICROBIOCENOSIS OF ORAL CAVITY IN PATIENTS WITH SUPERINVASIVE OPISTHORCHIASIS

Ivanova Lyubov A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Honoured Doctor, Tyumen State Medical Academy, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia, tel: (3452) 20-21-97, e-mail: tgma@tyumsma.ru.

Ulyakov Andrey N., Dentist, Stomatological Polyclinic No 3, Post-graduate student, Tyumen State Medical Academy, 29 Shirotnaya St., bld. 1, Tyumen, 625007, Russia, tel: (3452) 26-86-61, e-mail: gsp31@yandex.ru.

Plotnikov Andrey O., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Orenburg State Medical Academy, 6 Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia, tel: (3532) 77-24-59, e-mail: orgma@esso.ru.

Ivanov Ivan V., Dentist, Stomatological Polyclinic No 3, Post-graduate student, Tyumen State Medical Academy, 29 Shirotnaya St., bld. 1, Tyumen, 625007, Russia, tel: (3452) 26-86-61, e-mail: gsp31@yandex.ru.

Timokhina Tatyana Kh., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Tyumen State Medical Academy, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia, tel: (3452) 20-04-77, e-mail: pro-rector@tyumsma.ru.

Kulikova Svetlana V., Cand. Sci. (Med.), Senior Teacher, Tyumen State Medical Academy, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia, tel: (3452) 20-05-34, e-mail: kulikova@tyumsma.ru.

Belyaeva Margarita I., Cand. Sci. (Biol.) Head of Laboratory “Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor in the Tyumen region”, 57 Holodilnaya St., Tyumen, 625000, Russia, tel: (3452) 20-54-39, e-mail: belyaeva_mi@mail.ru.

Stupnikov Anton O., Assistant, Tyumen State Medical Academy, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia, tel: (3452) 20-05-34, e-mail: kulikova@tyumsma.ru.

Khadieva Elena D., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, 40 Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia, tel: (34671) 39-03-35, e-mail: hadieva_ed@okb_hmao.ru.

Bychkov Vitaliy G., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Tyumen State Medical Academy, 54 Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia, tel: (3452) 20-05-34, e-mail: kulikova@tyumsma.ru.

Numerous association of microorganisms presented by resident microflora, *Helicobacter pylori* and symbiotes of opisthorchis and digenea larvas, has been found in the oral cavity of patients with superinvasive opisthorchiasis (SO). On the background of immunodeficiency with SO, opportunistic microorganisms, including symbiotes, can induce pathologies of teeth and soft tissues of the oral cavity.

Key words: oral cavity, microflora, opisthorchiasis.

Введение. Профессиональная деятельность стоматологов постоянно сопряжена с проблемой выяснения этиологии и патогенеза болезней полости рта, при этом отмечается различный уровень патологии ротовой полости населения, который зависит от влияния абиотических и биотических факторов регионов нашей страны [1, 2, 8, 9, 16, 17]. Установлено, что на поражение зубов и пародонта влияет состояние внутренних органов, прежде всего, желудочно-кишечного тракта [10, 20]. Особую роль в развитии стоматологических заболеваний играют болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [14, 22], причем этиологические факторы поражений оральных отделов пищеварительной трубки являются нередко идентичными [10, 18, 19].

На территории Тюменской области (Среднее Приобье) расположен гиперэндемичный очаг описторхоза, системного заболевания с преимущественным поражением печени, поджелудочной железы, желудка и кишечника [12]. Особенностью болезни в данном регионе является ее суперинвазионная форма, характеризующаяся многочисленными повторными заражениями, что проявляется более выраженными структурно-функциональными нарушениями [6, 15, 21]. У пациентов с суперинвазионным описторхозом наблюдается нарушение резидентной микрофлоры кишечника, а инвазированные лица относятся к группе иммунокомпromетированных больных [6, 11, 12].

Цель: исследовать микрофлору ротовой полости у больных суперинвазионным описторхозом (СО) и неинвазированных лиц, проживающих в гиперэндемичном очаге (Среднее Приобье).

Материал и методы исследования. Проведено комплексное исследование микробиоценоза полости рта (зубного налета, пародонта, слизи и слюны) у 89 больных СО и 52 лиц без инвазии, возраст обследованных составил 42–60 лет ($52,43 \pm 4,13$). Для выявления микроорганизмов применяли микробиологические, биохимические, гистологические, цитологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы [13]. Микрофлору в личинках описторхисов и маритах высевали по методу Дригальского на среду Эндо. Гемолитическую активность симбионтов учитывали на кровяном агаре, фосфолипазную и лецитиназную активность – на желточном агаре. Антилизосимную активность бактерий выявляли по методу О.В. Бухарина и соавторов (2002) [3, 4, 5]. Величину антилизосимной активности микроорганизмов выражали в мкг/мл. Количественный учет осуществлялся по наибольшей концентрации лизоцима, которая инактивировалась микроорганизмами.

Идентификацию до вида выделенных штаммов микроорганизмов проводили на основании морфологических, тинкториальных, культуральных и биохимических свойств с использованием тест-систем фирмы LACHEMA (Чехия): «ENTEROtest 24» и «NEFERMtest». В качестве руководства по идентификации бактерий использовали «Определитель бактерий Берджи» и «Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий». Молекулярно-генетические исследования проводили при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР): вирусы выявляли путем выделения ДНК из биоматериала. ДНК-экспресс метод проведен по инструкции фирмы-производителя «ДНК-технология» (Москва). Эпидермальный фактор роста (EGFR) определяли у 30 больных СО методом иммуноферментного анализа (ИФА) (ELISA).

Результаты исследования и их обсуждение. Качественные и количественные характеристики микробного обсеменения ротовой полости неинвазированных лиц Среднего Приобья не отличаются от таковых у населения других регионов [10, 18, 19]. В составе микробиоценоза полости рта у больных СО повторяются резидентные штаммы неинвазированных лиц, однако таксономическая характе-

ристка и плотность обсеменения существенно отличаются. У больных СО в зубном налете, слизи и на поверхности пародонта преобладают стрептококки, в том числе *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguis*, причем плотность *S. mutans* и *Lactobacillus* у инвазированных описторхисами составила более 10^5 колоний в мл слюны, а у лиц, свободных от инвазии, число колоний в 1 мл слюны было менее 10^5 , в группе инвазированных с гингивитами преобладают виды *Actinomyces*, в том числе *Actinomyces naeslundii* и другая микрофлора. В слизистом содержимом ротовой полости выявлена группа герпес-вирусов: ВПГ-1, ВПГ-2 и цитомегаловирус.

Изучение биоптатов (34 биоптата) слизистой желудка больных СО (окраска гематоксилином и эозином) и десны (окраска гематоксилином и эозином, по Романовскому-Гимзе) выявило наличие *Helicobacter pylori* у всех пациентов с хеликобактериозом, диагностированным неинвазивным уреазным тестом.

Бактериологическое исследование метацеркариев описторхисов (личинки) и марит (половозрелые описторхисы) показало наличие в них 30 штаммов бактерий, относящихся к 9 подвидам, 8 видам и 7 родам, общая численность их составила 37,6 млн КОЕ/мл. Особое внимание уделяли биологическим свойствам микроорганизмов, которые могут иметь значение для выживания в ассоциации с эукариотическим макроорганизмом [4].

Антилизоцимная активность (мкг/мл) была наибольшей у симбионтов личинок: *Alcaligenes xylosoxidans* (6 биоптатов), *Alcaligenes xylosoxydans ssp. denitrificans* (8 биоптатов), *Escherichia coli* (2 биоптата), *Klebsiella pneumoniae* (2 биоптата), *Pseudomonas aeruginosa* (2 биоптата) и др. В содержимом ротовой полости выявили 23 штамма бактерий из 30, содержащихся в метацеркариях и описторхисах, причем преобладали виды бактерий, обладающие высокой антилизоцимной активностью (*Alcaligenes xylosoxydans ssp. xylosoxydans*, *Alcaligenes xylosoxydans ssp. denitrificans*, *Acinetobacter calcoaceticus var lwoffii*, *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*).

Таким образом, микробиоценоз ротовой полости у больных суперинвазионным описторхозом характеризуется родовым многообразием: преобладание кариезогенных микроорганизмов рода *Streptococcus*, прежде всего, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus*, лактобациллы, а также герпес-вирусы, *Helicobacter pylori* и симбионты метацеркариев *Opisthorchis felinus*, причем у всех обследованных пациентов отмечены только многочисленные ассоциации с обильным (48,3 %) или умеренным (51,7 %) ростом микроорганизмов.

Ранее показано, что у больных описторхозом наблюдается иммунодефицитное состояние по гуморальному и клеточному типам [11], поэтому в иммунокомпроментированном организме оппортунистическая микрофлора может быть патогенной и высоко вирулентной, особенно это относится к симбионтам [23, 24, 25].

Предыдущие исследования [7, 20] показали, что у пациентов с длительностью описторхозной инвазии 10 лет и более достоверно чаще – в 88,3 % – выявляется *Helicobacter pylori*, что сопряжено с тяжелым течением поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. Современное мультиплексное изучение системного влияния *Helicobacter pylori* позволило установить причастность этих бактерий к стоматологической патологии [18].

Заключение. Микробиоценоз полости рта больных суперинвазионным описторхозом представлен резидентной микрофлорой, *Helicobacter pylori* и симбионтами метацеркариев описторхисов. На фоне системного иммунодефицита хозяина (человек) микроорганизмы могут приобретать вирулентные свойства и служить этиологическим фактором в развитии патологии зубов и мягких тканей ротовой полости.

Список литературы

1. Барер, Г. М. Состояние микробиоценоза слизистой оболочки полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите / Г. М. Барер // *Cathedra – Кафедра : Стоматологическое образование*. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 24–27.
2. Борисов, Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. / Л. Б. Борисов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2001. – 734 с.
3. Бухарин, О. В. Биология патогенных кокков / О. В. Бухарин, Б. Я. Усвяцов, О. Л. Карташова. – М.: Медицина, 2002. – 283 с.
4. Бухарин, О. В. Механизмы выживания бактерий / О. В. Бухарин, А. Л. Гинзбург, Ю. М. Романова, Г. И. Эль-Регистан. – М. : Медицина, 2005. – 366 с.
5. Бухарин, О. В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии / О. В. Бухарин // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2006. – № 4. – С. 4–8.

6. Бычков, В. Г. Морфогенез структурных преобразований внутренних органов при суперинвазионном описторхозе / В. Г. Бычков, О. Г. Соловьева, Е. Д. Хадиева, Л. А. Иванова, С. В. Куликова, И. В. Гарчук, С. А. Орлов, А. Х. Сабиров, К. О. Шилин, М. И. Беляева // *Морфология*. – 2011. – Т. 140, № 5. – С. 22–27.
7. Ворох, М. П. Особенности диагностики и терапии язвенной болезни с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* и описторхозом : дис. ... канд. мед. наук / М. П. Ворох. – М., 2005. – 116 с.
8. Данилов, Е. О. Изучение стоматологической заболеваемости детского населения Санкт-Петербурга по данным эпидемиологического обследования / Е. О. Данилов, Р. Н. Жапакова // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 3–5.
9. Ефимович, О. И. Клинико-лабораторное обоснование терапии дисбактериоза слизистой оболочки полости рта : дис. ... канд. мед. наук / О. И. Ефимович. – М., 2002. – 159 с.
10. Захаров, А. А. Анализ микрофлоры ротовой полости обследованных людей с различными заболеваниями / А. А. Захаров, Н. А. Ильина // *Успехи современного естествознания*. – 2007. – № 12. – С. 353–355.
11. Кашуба, Э. А. Инфекционные болезни : национальное руководство / Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова; под ред. Н. Д. Ющука, Ю. А. Венгерова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
12. Крылов, Г. Г. Суперинвазионный описторхоз : пато- и морфогенез осложненных форм и микст-патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. Г. Крылов. – М., 2005. – 45 с.
13. Кудрявцева, Л. В. *Helicobacter pylori* – инфекция : современные аспекты диагностики и терапии : пособие для врачей / Л. В. Кудрявцева, П. Л. Щербаков, И. О. Иваников, В. М. Говорун. – М. : Медицина, 2004. – 41 с.
14. Кузнецова, Л. К. Клинико-морфологические особенности гастро-дуоденальных изъязвлений у больных описторхозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. К. Кузнецова. – СПб., 1998. – 22 с.
15. Куликова, С. В. Структурно-функциональные изменения сердца и антропометрических показателей у больных суперинвазионным описторхозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. В. Куликова. – Тюмень, 2011. – 23 с.
16. Мажаренко, В. А. Стоматология как профессия : опыт социологического анализа : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. А. Мажаренко. – Волгоград, 2012. – 47 с.
17. Мосеева, М. В. *Helicobacter pylori* в развитии кариеса зубов / М. В. Мосеева, Е. В. Белова, Я. М. Вахрушев // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. – № 2. – С. 19–21.
18. Мосеева, М. В. Обоснование патогенетических методов профилактики кариеса и воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с язвенной болезнью, гастритами и дуоденитами : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. В. Мосеева. – Казань, 2011. – 39 с.
19. Николаев, Д. И. Практическая терапевтическая стоматология / Д. И. Николаев, Л. М. Цепов. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 960 с.
20. Сердюков, А. Е. Клинико-функциональная и морфологическая характеристика форм гастродуоденальной патологии у больных описторхозом и их связь с *Helicobacter pylori* : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Е. Сердюков. – Новосибирск, 1999. – 19 с.
21. Соловьева, О. Г. Клинико-патогенетические особенности заболеваний легких при суперинвазионном описторхозе у населения Среднего Приобья : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Г. Соловьева. – Тюмень, 2011. – 43 с.
22. Хитров, В. Ю. Состояние полости рта при эрозивно-язвенных поражениях гастродуоденальной зоны и его коррекция / В. Ю. Хитров, М. В. Мосеева, Е. В. Белова. – Ижевск : Удмуртия, 2010. – 126 с.
23. Glupczynski, Y. In vitro susceptibility of *Alcaligenes denitrificans* subsp. *Xylosoxidans* to 24 antimicrobial agents / Y. Glupczynski, W. Hansen, J. Freney, E. Yourassowsky // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1988. – Vol. 32, № 2. – P. 276–278.
24. Hinnant, K. L. Cytomegalovirus infection of the alimentary tract: clinicopathologicae correlation / K. L. Hinnant, H. Z. Rotterdam, E. T. Bell, M. L. Tapper // *Am. J. Gastroenterol.* 1986. – Vol. 81, № 10. – P. 944–950.
25. Meade, M. J. Soil bacteria *Pseudomonas putida* and *Alcaligenes xylosoxidans* subsp. *denitrificans* inactivate triclosan in liquid and solid substrates / M. J. Meade, R. L. Waddell, T. M. Callahan // *Microbiol. Letters*, 2001. – Vol. 204, № 1. – P. 45–48.

References

1. Barer G. M. Sostoyaniye microbiocenosa slisistoy obolochki polosti rta pri hronicheskom recidiviruyuschem aftoznom stomatite [The state of the microbiocenosis of the mucous membranes of the oral cavity in chronic recurrent aphthous stomatitis]. *Cathedra – Kafedra: Stomatologicheskoe obrazovanie* [Department of Dental education], 2007, vol. 6, no. 4, pp. 24–27.
2. Borisov L. B. *Medicinskaja mikrobiologija, virusologija, immunologija* [Medical microbiology, virology, immunology]. Moscow : Medicinskoe informacionnoe agentstvo [Medical information agency], 2001, 734 p.
3. Bukharin O. V., Usvyatsev B. Ya., Kartashova O. L. *Biologia patogennih kokkov* [Biology of pathogenic cocci]. Moscow: Medicine, 2002, 283 p.
4. Bukharin O. V., Ginzburg A. L., Romanova Yu. M., Al-Registan G. I. *Mehanizmi vigivaniya bakterij* [Survival mechanisms of bacteria]. Moscow: Medicine, 2005, 366 p.

5. Buharin O. V. Problemi persistirovaniya patogenov v infectologii [Persistence problems of pathogens in the infectology]. *Gurnal microbiologii, aepidimiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2006, no. 4, pp. 4–8.
6. Bychkov V. G., Solovyova O. G., Khadieva E. D., Ivanova L. A., Kulikova S. V., Garchuk I. V., Orlov S. A., Sabirov A. H., Shilin K. O., Belyaeva M. I. Morfogenes strukturnih preobrazovaniy vnutrennih organov pri superinvazionnom opistorhoze [Morphogenesis of structural changes of internal organs in superinvasive opisthorchiasis]. *Morfologia* [Morphology], 2011, vol. 140, no. 5, pp. 22–27.
7. Vorokh M. P. *Osobennosti diagnostiki i terapii jazvennoy bolezni c lokalizaciey jazvi v lukovinnadcatiperstnoy kishki, associirovannoy c Helicobacter pylori i opistorhozom. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Peculiarities of diagnostics and treatment of peptic ulcer with ulcer localization in the bulb of duodenal ulcers associated with Helicobacter pylori and opisthorchiasis. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 116 p.
8. Danilov E. O., Zhapakova R. N. Izucheniye stomatologicheskoy zabolevaemosti detskogo naseleniya Sankt-Peterburga po dannim epidemiologicheskogo obsledovaniya [The study of dental child morbidity of St. Petersburg according to an epidemiological survey]. *Stomatologia detskogo vozrasta i profilaktika* [Children's stomatology and prevention], 2008, vol. 7, no. 4, pp. 3–5.
9. Efimovich O. I. *Kliniko-laboratornoe obosnovaniye terapii disbacterioza slizistoy obolochki polosti rta. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Clinical and laboratory substantiation of dysbacteriosis treatment of the mucous membranes in the oral cavity. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2002, 159 p.
10. Zakharov A. A., Ilyina N. A., Analiz mikroflori rotovoy polosti obsledovannih lyudey s razlichnimi zabolevaniyami [The analysis of flora of the oral cavity surveyed people with various diseases]. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya* [The success of modern natural Sciences], 2007, vol. 12, pp. 353–355.
11. Kashuba A. A., Drozdova T. G. *Infectionnie bolezni: nacional'noe rukovodstvo* [Infectious diseases: national guidance]. Ed. N. D. Yushchuk, Yu. A. Vengerov. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 1056 p.
12. Krylov G. G. *Superinvazionniy opistorhoz: pato- i morfogenez oslognennih form i mikst-patologii. Avtoreferat dissertacii doctora medicinskih nauk* [Superinvasion opisthorchiasis: Pato - and morphogenesis of complicated forms and mixed pathology. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 45 p.
13. Kudryavtseva L. V., Shcherbakov P. L., Ivanikov I. O., Govorun V. M. *Helicobacter pylori – infectia: sovremennii aspekti diagnostiki i terapii (posobie dlya vrachey)* [Helicobacter pylori infection: a modern aspects of diagnosis and therapy. (Manual for doctors)]. Moscow, Medicine, 2004, 41 p.
14. Kuznetsova L. K. *Kliniko-morfologicheskie ossobennosti gastro-duodenal'nih iz'yazvleniy u bol'nih opistorhozom. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Clinical-morphological features of gastro-duodenal ulcers in patients with opisthorchiasis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 1998, 22 p.
15. Kulikova S. V. *Struktuernofunkcional'nie izmeneniyaserdca i antropometricheskikh pokazateley u bol'nih s superinvazionnim opistorhozom. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Structurally functional changes of the heart and anthropometric parameters in patients with superinvasive opisthorchiasis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Tyumen, 2011, 23 p.
16. Mazharenko V. A. *Stomatologia kak professia: opit sociologicheskogo analiza. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [Dentistry as a profession: the experience of sociological analysis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Volgograd, 2012, 47 p.
17. Moseeva M. V., Belova E. V., Vakhrushev Yu. M. Helicobacter pylori v razvitii kariesa zubov [Helicobacter pylori in the development of dental caries] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologia* [Experimental and clinical gastroenterology], 2010. no. 2, pp. 19–21.
18. Moseeva M. V. Obosnovanie patogeneticheskikh metodov profilaktikakariesa i vospalitel'nih zabolevaniy parodonta u pacientov s yazvennoy boleznyu, gastritami i duodenitami. Avtoreferat dissertacii doctora medicinskih nauk [Pathogenetic substantiation of methods of prophylaxis of caries and inflammatory periodontal diseases in patients with peptic ulcer, gastritis and duodenitis. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Kazan, 2011, 39 p.
19. Nikolaev D. I., Cepnov L. M. *Prakticheskaya terapevticheskaya stomatologia* [Practical therapeutic stomatology]. Moscow: Medpress-info, 2008, 960 p.
20. Serdyukov A. E. *Kliniko-funkcional'naya i morfologicheskaya harakteristika form gastroduodenal'noy patologii u bol'nih opistorhozom i ih svyaz s Helicobacter pylori* Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk [Clinico-functional and morphological characteristics of forms of gastroduodenal pathology in patients with opisthorchiasis and their relationship with Helicobacter pylori. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Novosibirsk, 1999, 19 p.
21. Solovyeva O. G. *Kliniko-patogeneticheskie ossobennosti zabolevaniy legkih pri superinvazionnom opistorhoze u naseleniya Srednego Priob'ya* Avtoreferat dissertacii doctora medicinskih nauk [Clinical and pathogenetic features of the disease of the lungs in superinvasion opisthorchiasis of the population of the mid-Ob region. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Tyumen, 2011, 43 p.
22. Khitrov V. Yu., Moseeva M. V., Belova E. V. *Sostoyanie polosti rta pri erozivno-yazvennih porageniyah gastroduodenal'noy zoni i ego korrekctia* [The state of the oral cavity with erosive ulcerous gastroduodenal lesions and its correction]. Igevska: Udmurtiya, 2010, 126 p.

23. Glupczynski Y., Hansen W., Freney J., Yourassowsky E. In vitro susceptibility of *Alcaligenes denitrificans* subsp. *Xylosoxidans* to 24 antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988, vol. 32, no. 2, pp. 276–278.
24. Hinnant K. L., Rotterdam H. Z., Bell E. T., Tapper M. L. Cytomegalovirus infection of the alimentary tract: clinicopathologicae correlation. *Am. J. Gastroenterol.*, 1986, vol. 81, no. 10, pp. 944–950.
25. Meade M. J., Waddell R. L., Callahan T. M. Soil bacteria *Pseudomonas putida* and *Alcaligenes xylosoxidans* subsp. *denitrificans* inactivate triclosan in liquid and solid substrates. *Microbiol. Letters*, 2001, vol. 204, no. 1, pp. 45–48.

УДК 616.65-002-036.12:611-018.74

© А.А. Полуниин, В.М. Мирошников, Л.П. Воронина, А.И. Полуниин, 2014

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ БЕЛКАМИ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ДИСФУНКЦИЕЙ РЕГИОНАЛЬНОГО МИКРОСОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БАКТЕРИАЛЬНОМ И ЗАСТОЙНОМ ПРОСТАТИТЕ

Полуниин Андрей Андреевич, ординатор кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Мирошников Валентин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Полуниин Андрей Иванович, кандидат медицинских наук, врач поликлинического отделения ГБУЗ АО «Областной кожно-венерологический диспансер», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. М. Максаковой, д. 6, тел.: (8512) 25-45-65.

У 45 больных хроническим застойным простатитом и 45 пациентов с хроническим бактериальным простатитом изучено содержание интерлейкина-8 и лактоферрина в секрете предстательной железы и простатспецифического антигена в плазме крови. Для оценки состояния сосудистого эндотелия в ходе лазерной доплеровской флоуметрии, дополненной ионофоретическими пробами, был вычислен коэффициент эндотелиальной функции. Полученные результаты исследования свидетельствуют об имеющихся различиях в показателях органоспецифических и воспалительных маркеров при хроническом бактериальном и застойном простатитах. Иммунохимическое тестирование протеинов острой фазы воспаления наряду с клиническими проявлениями заболевания позволяет адекватно оценить активность воспаления, его распространенность, тяжесть состояния, распознать некоторые осложнения и прогнозировать исходы заболевания. При проведении корреляционного анализа были установлены положительные корреляционные взаимосвязи между активностью воспаления и показателями регионарного микрокровотока.

Ключевые слова: *лактоферрин, интерлейкин, простатспецифический антиген, хронический простатит.*

THE INTERCONNECTION BETWEEN PROTEINS OF ACUTE PHASE OF INFLAMMATION AND DYSFUNCTION OF REGIONAL MICROVASCULAR ENDOTHELIUM IN CHRONIC BACTERIAL AND CONGESTIVE PROSTATITIS

Polunin Andrey A., resident, Department of Urology, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Miroshnikov Valentin M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Polunin Andrey I., Cand. Sci. (Med.), dermatovenerologist, Outpatient Department, Astrakhan Regional Dermatovenerologic Dispensary, 6 M. Maksakova St., Astrakhan, 414056, Russia, tel: (8512) 25-45-65.

The article studies the level of Interleukin-8 and lactoferrin in the prostatic fluid and prostate-specific antigens in blood plasma in 45 patients with chronic congestive prostatitis and 45 patients with chronic bacterial prostatitis. To assess the state of vascular endothelium in the laser Doppler flowmetry supplemented with iontophoretic samples, the coefficient of endothelial function was calculated. The obtained results of investigation proved the difference in data of organ specific and inflammatory markers in chronic bacterial and congestive prostatitis. Immunochemical testing of proteins in acute phase of inflammation alongside with clinical manifestations of disease allowed estimating the activity of inflammation, its distribution, severity of condition, finding out some complications and prognosing disease outcome. Statistical correlation analysis showed positive correlations between the activity of inflammation and indicators of regional microcirculation.

Key words: *lactoferrin, interleukin, prostate specific antigens, chronic prostatitis.*

Введение. Диагностика хронического простатита имеет определенные трудности, вызванные наличием различных форм и нередкой сложностью их распознавания [10, 12, 16, 19]. Такие традиционные методы диагностики, как микроскопическое исследование секрета предстательной железы, ультразвуковое и пальцевое исследование простаты не всегда эффективны и зачастую не позволяют правильно провести топическую и дифференциальную диагностику хронического простатита [1, 4, 15]. Поэтому одной из важнейших задач практической урологии и андрологии является дальнейшая разработка методов оценки характера течения, активности воспалительного процесса, эффективности лечения, повышения общей информативности исследования, а также прогнозирование возможных осложнений в развитии хронического простатита [7, 11, 13, 17, 20].

Перспективным направлением считается комплексная идентификация некоторых протеинов и цитокинового статуса в качестве маркеров регуляции иммунного и воспалительного ответа во взаимосвязи с дисфункцией эндотелия у больных хроническим простатитом [5, 9, 14, 18].

Цель: выявить корреляционные связи между белками острой фазы воспаления и показателями регионарного микрососудистого эндотелия у больных с хроническим бактериальным и застойным простатитом.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью исследования 90 пациентов были разделены на две группы. Первую группу наблюдения составили 45 пациентов с хроническим застойным простатитом. Во вторую группу вошли 45 больных хроническим бактериальным простатитом. Группу контроля составили 30 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста. Динамическое наблюдение и комплексное обследование больных осуществлялись на кафедре урологии и на кафедре общей и биоорганической химии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Для количественного определения интерлейкина-8 (ИЛ-8) применялись коммерческие тест-системы «ИФА-БЕСТ» (ООО «Вектор-Бест», Россия). Каталожные номера: А-8762. Методом иммунохимического анализа по Манчини в секрете предстательной железы определялись концентрации простатоспецифического антигена (ПСА) и лактоферрина (ЛФ).

Исследование кожного микрокровотока осуществлялось методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора тканевого кровотока «ЛАКК-02» в одноканальной модификации [2]. Изначально анализировались средние величины перфузии тканей кровью: показатель микроциркуляции (ПМ), флакс и коэффициент вариации (Кv). Далее для оценки сосудодвигательной функции эндотелия с помощью лазерной доплеровской флоуметрии проводились ионофоретические пробы с 5 % раствором ацетилхолина (АХ) и 5 % раствором нитропруссид натрия (НН), в ходе которых оценивали следующие показатели: Т2-Т4 – время развития максимальной вазодилатации, Т4-Т6 – время восстановления кровотока и РКК – резерв капиллярного кровотока (степень прироста показателя микроциркуляции в ответ на ионофорез препарата) [3]. Кроме того, был вычислен коэффициент вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия – КЭФ как отношение РКК АХ/ РКК НН [6]. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0, (Stat. Soft. Inc., USA) [8].

Результаты исследования и их обсуждение. С целью уточнения характера нарушений у всех пациентов проводили определение концентрации ИЛ-8 и лактоферрина. Уровень ПСА исследовали в качестве дифференциального маркера воспалительных и гиперпластических процессов в предстательной железе. Как видно из таблицы 1, в исследуемых группах уровень маркеров воспаления статистически значимо различался.

Маркеры воспаления в исследуемых группах до лечения

Показатели	Соматически здоровые лица	Застойный хронический простатит	Бактериальный хронический простатит
ЛФ, мг/л	47,77 ± 5,46	138,06 ± 8,17 $p^1 < 0,001$	171,47 ± 13,76 $p^1 < 0,001; p^2 < 0,001$
ИЛ-8, пг/мл	5,98 ± 0,20	57,19 ± 5,46 $p^1 < 0,001$	116,37 ± 6,74 $p^1 < 0,001; p^2 < 0,001$
ПСА, мг/л	0,87 ± 0,07	0,86 ± 0,06 $p^1 > 0,05$	0,87 ± 0,06 $p^1 > 0,05; p^2 > 0,05$

Примечание: p^1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p^2 – уровень статистической значимости различий с группой больных хроническим застойным простатитом

Уровень ИЛ-8 в эякуляте соматически здоровых мужчин составил $5,98 \pm 0,2$ пг/мл, что достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у больных хроническим бактериальным и застойным простатитом ($116,37 \pm 6,74$ пг/мл против $57,19 \pm 5,46$ пг/мл). При сравнительной оценке обнаружено, что при бактериальном генезе хронического простатита содержание ИЛ-8 в 2,5 раза выше, чем при застойном простатите. По-видимому, это связано с большей распространенностью воспалительного процесса в предстательной железе из-за наличия бактериальных агентов. Значительное увеличение ИЛ-8 в эякуляте говорит о его высоких цифрах в очаге воспаления. Эти результаты позволяют предположить, что ИЛ-8 играет важную роль в патогенезе хронического простатита, особенно при бактериальном процессе. По данным источников литературы, при ряде инфекций ИЛ-8 может служить специфическим индикатором активности процесса. И тот факт, что в данном исследовании ИЛ-8 в эякуляте оказался выше в группе больных хроническим бактериальным процессом, чем у пациентов с застойным процессом, отражает особенности местного иммунного ответа при инфекционном процессе и указывает на роль ИЛ-8 как индикатора активности воспалительного процесса в предстательной железе.

В обеих группах больных простатитом выявлено существенное повышение лактоферрина. Однако у больных хроническим бактериальным простатитом уровень ЛФ, составивший $171,47 \pm 13,76$ мг/л, был статистически значимо выше, чем в группе больных застойным хроническим простатитом ($p < 0,001$). С учетом полученных данных можно полагать, что повышение показателя ЛФ идет параллельно выраженности воспалительных реакций.

Сравнительный анализ содержания ПСА в крови не выявил достоверных ($p > 0,05$) различий в исследуемых группах.

При проведении корреляционного анализа были установлены положительные корреляционные взаимосвязи у больных бактериальным простатитом до лечения между значением ПМ и уровнями ЛФ и ИЛ-8 ($r = 0,47; p < 0,01; r = 0,42; p < 0,05$), значением Kv и уровнями ЛФ и ИЛ-8 ($r = 0,36; p < 0,05; r = 0,34; p < 0,05$), указывающие на зависимость гиперемии регионарного микроциркуляторного русла от активности воспаления в простате. В группе больных застойным хроническим простатитом корреляционные взаимосвязи были статистически незначимы ($r = 0,22; p > 0,05; r = 0,19; p > 0,05$). В то же время у больных хроническим застойным простатитом прослеживались средней силы отрицательные корреляционные взаимосвязи между РКК АХ, Т4-Т6 АХ, КЭФ и уровнем ЛФ ($r = -0,41; p < 0,05; r = -0,38; p < 0,05; r = -0,46; p < 0,05$), а также уровнем ИЛ-8 ($r = -0,33; p < 0,05; r = -0,34; p < 0,05; r = -0,37; p < 0,05$), указывающими на роль дисфункции эндотелия в патогенезе этой формы простатита.

Можно допустить, что прогнозирование тяжести течения хронического простатита возможно по результатам определения концентрации ИЛ-8 в различные периоды болезни (табл. 2). Пациенты в группах наблюдения были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания и по времени забора спермоплазмы от начала обострения простатита.

Данные таблицы 2 демонстрируют существенную динамику уровня ИЛ-8 и ЛФ после лечения. У больных хроническим бактериальным простатитом ИЛ-8 крови достоверно ($p < 0,001$) снижался в 6,8 раза, но при этом был в 4,2 раза выше, чем в группе соматически здоровых мужчин. Уровень ИЛ-8 в крови у больных хроническим застойным простатитом в период ремиссии снижался, оставаясь при этом достоверно выше показателей и контрольной группы ($p < 0,001$), и группы больных бактериальным простатитом после лечения.

Маркеры воспаления в исследуемых группах после лечения

Показатели	Соматически здоровые лица	Застойный хронический простатит	Бактериальный хронический простатит
ЛФ, мг/л	47,77 ± 5,46	109,41 ± 7,89 $p^1 < 0,001$; $p^3 < 0,01$	84,19 ± 5,58 $p^1 < 0,001$; $p^2 < 0,05$; $p^3 < 0,001$
ИЛ-8, пг/мл	5,98 ± 0,20	44,17 ± 3,62 $p^1 < 0,001$; $p^3 < 0,05$	25,31 ± 5,16 $p^1 < 0,001$; $p^2 < 0,05$; $p^3 < 0,001$
ПСА, мг/л	0,87 ± 0,07	0,86 ± 0,05 $p^1 > 0,05$; $p^3 > 0,05$	0,87 ± 0,06 $p^1 > 0,05$; $p^2 > 0,05$; $p^3 > 0,05$

Примечание: p^1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц, p^2 – уровень статистической значимости различий с группой больных хроническим застойным простатитом, p^3 – уровень статистической значимости различий с данными до лечения

При стихании воспалительного процесса уровень ЛФ в эякуляте статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшался у больных хроническим бактериальным простатитом, не достигая, однако, уровня соматически здоровых мужчин ($p < 0,001$). У больных застойным простатитом уровень ЛФ в эякуляте также статистически значимо ($p < 0,01$) снижался, по сравнению с данными до лечения, но оставался при этом выше показателей и контрольной группы, и группы больных хроническим бактериальным простатитом после лечения ($p < 0,05$).

Такая динамика уровней ИЛ-8 и ЛФ в группе больных застойным простатитом после лечения связана с персистенцией абактериального воспаления в предстательной железе на фоне сохраняющихся нарушений функционального состояния микрососудистого эндотелия, что подтверждалось наличием отрицательных корреляционных взаимосвязей между уровнем лактоферрина и РКК АХ ($r = -0,33$; $p < 0,05$), значением КЭФ ($r = 0,46$; $p < 0,01$), указывающих на повышение уровня лактоферрина при сниженных показателях эндотелий-зависимой вазодилатации, то есть на роль дисфункции эндотелия микрососудов в поддержании воспалительного процесса в простате при застойном простатите.

Заключение. При проведении корреляционного анализа были установлены положительные корреляционные взаимосвязи между активностью воспаления и показателями регионарного микрокровотока, указывающие на зависимость гиперемии регионарного микроциркуляторного русла от активности воспаления в предстательной железе.

Список литературы

1. Горилловский, Л. М. Хронический простатит / Л. М. Горилловский, М. М. Доброхотов // Амбулаторная урология. – 2003. – № 4. – С. 42–44.
2. Козлов, В. И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии : пособие для врачей / В. И. Козлов, Э. С. Мач, О. А. Терман, В. В. Сидоров. – М. : Медицина, 2000. – 35 с.
3. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров, Н. К. Черемис, Г. М. Пискунова, В. Г. Голубев, Д. Е. Панов, М. А. Берглезов, В. А. Колосов, В. В. Юлов, В. Н. Карпов, П. Н. Любченко, Р. В. Горенков, Д. А. Рогаткин, М. А. Гинзбург, М. В. Жидков, Н. С. Васильев, Б. С. Брискин, А. В. Прошин, М. В. Полянский, Т. А. Федорова, П. Н. Масыкин, А. В. Мамонов, В. Н. Букатко, С. Н. Ермольев, И. И. Бородулина, А. В. Белоусов; под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина, 2005. – 256 с.
4. Кудрявцев, Ю. В. Морфологические изменения в предстательной железе при хроническом простатите / Ю. В. Кудрявцев, А. М. Чумаков // Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции (г. Курск, 26–27 апреля 2000 г.). – Курск : Маэстро-Принт, 2000. – С. 75–76.
5. Лоран, О. Б. Наше понимание проблемы хронического простатита / О. Б. Лоран, Д. Ю. Пушкарь, А. С. Сегал, С. О. Юдовский // Фарматека. – 2002. – № 10. – С. 69–76.
6. Нуржанова, И. В. Пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010124218/15; заявл. 11.06.2010; опубл. 10.12.2011. Бюл. № 34.

7. Полунин, А. И. Клинико-диагностическое значение исследований секрета предстательной железы при хронических неспецифических простатитах и уретритах : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. И. Полунин. – Астрахань, 2001. – 22 с.
8. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
9. Ткачук, В. Н. Современные методы лечения больных хроническим простатитом : пособие для врачей / В. Н. Ткачук. – СПб. : ИнформМед, 2000. – 46 с.
10. Anderson, J. T. Prostate disease / J. T. Anderson // *Hosp. Med.* – 1999. – № 66. – P. 698–699.
11. Kaplan, S. L. Prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis / S. L. Kaplan, M. Volpe, A. A. Te // *J. Urol.* – 2004. – № 171. – P. 284–288.
12. Ku, J. H. Influence of environmental factors on chronic prostatitis-like symptoms in young men : results of a communitybased survey / J. H. Ku, M. E. Kim, N. K. Lee, Y. H. Park // *Urology.* – 2001. – № 58. – P. 853–858.
13. McLeary, R. D. Color Doppler imaging of the vascular anatomy of the prostate (abstr) / R. D. McLeary // *Radiology.* – 1993. – № 189. – P. 155.
14. McNaughton-Collins, M. How common is prostatitis? A national survey of physician visits / M. McNaughton-Collins, R. S. Stafford, M. P. O'Leary, M. J. Barry // *J Urol.* – 1998. – № 159. – P. 1224–1228.
15. Nickel, J. C. Clinical evaluation of the patients pressing with prostatitis / J. C. Nickel // *Europ. Urol.* – 2003. – № 2. – P. 11–14.
16. Roberts, R. O. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis : the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men / R. O. Roberts, M. M. Lieber, T. Rhodes, C. J. Girman, D. G. Bostwick, S. J. Jacobsen // *Urology.* – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 578–584.
17. Roberts, R. O. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes / R. O. Roberts, M. M. Lieber, D. G. Bostwick, S. J. Jacobsen // *Urology.* – 1997. – Vol. 49, № 6. – P. 809–821.
18. Schaeffer, A. J. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis : the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study / A. J. Schaeffer, J. S. Knauss, J. R. Landis, K. J. Propert, R. B. Alexander, M.S. Litwin, J. C. Nickel, M. P. O'Leary, R. B. Nadler, M. A. Pontari, D. A. Shoskes, S. I. Zeitlin, J. E. Jr. Fowler, C. A. Mazurick, J. W. Kusek, L. M. Nyberg // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168, № 3. – P. 1048–1053.
19. Schaeffer, A. J. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis: Chronic Pelvic Pain Syndrome / A. J. Schaeffer, W. P. Weidner, G. K. Barbalias // *Eur. Urol.* – 2003. – № 2. – P. 1–4.
20. True, L. D. Prostate histopathology and the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective biopsy study / L. D. True, R. E. Berger, I. Rothman, S. O. Ross, J. N. Krieger // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162, № 6. – P. 2014–2018.

References

1. Gorilovskij L. M., Dobrohotov M. M. Hronicheskij prostatit [Chronic prostatitis]. *Ambulatornaja urologija* [Outpatient urology], 2003, no. 4, pp. 42–44.
2. Kozlov V. I., Mach E. S., Terman O. A., Sidorov V. V. *Metod lazernoj dopplerovskoj floumetrii: posobie dlja vrachej* [Method of laser Doppler flowmetry: manual for physicians]. Moscow, Medicine, 2000, 35 p.
3. Krupatkin A. I., Sidorov V. V., Cheremis N. K., Piskunova G. M., Golubev V. G., Panov D. E., Berglezov M. A., Kolosov V. A., Julov V. V., Karpov V. N., Ljubchenko P. N., Gorenkov R. V., Rogatkin D. A., Ginzburg M. A., Zhidkov M. V., Vasil'ev N. S., Briskin B. S., Proshin A. V., Poljanskij M. V., Fedorova T. A., Masjakin P. N., Mamonov A. V., Bukatko V. N., Ermol'ev S. N., Borodulina I. I., Belousov A. V. *Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krovi* [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Ed. A. I. Krupatkin, V. V. Sidorov. Moscow, Medicine, 2005, 256 p.
4. Kudryavcev Yu. V., Chumakov A. M. Morfologicheskie izmenenija v predstatel'noj zheleze pri hronicheskom prostatite [Morphological changes in the prostate gland in chronic prostatitis]. *Materialy Vserossijskoj nauchno-praktičeskoj konferencii «Sovremennye aspekty diagnostiki i lečeniya hroničeskogo prostatita»* [Materials of all-Russian scientific and practical conference «The modern aspects of diagnosis and treatment of chronic prostatitis»]. Kursk, Majestro-Print, 2000, pp. 75–76.
5. Loran O. B., Pushkar D. Yu., Segal A. S., Judovskij S. O. Nashe ponimanie problemy hroničeskogo prostatita [Our understanding of the problems of chronic prostatitis]. *Farmateka* [Farmateka], 2002, no. 10, pp. 69–76.
6. Nuržanova I. V., Polunina O.S., Voronina L. P., Polunina E. A. *Sposob ocenki funkcional'nogo sostojanija mikrososudistogo jendotelija u bol'nyh bronhial'noj astmoj* [The way to estimate the functional state of microvascular endothelial dysfunction in patients with bronchial asthma]. RF patent, no. 2010124218/15, 2010.
7. Polunin A. I. *Kliniko-diagnostičeskoe značenie issledovanij sekreta predstatel'noj zhelezy pri hroničeskikh nespecifičeskikh prostatitah i uretritah*. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk [Clinical and diagnostic value of the research of the prostate secretion in chronic nonspecific prostatitis and urethritis. Abstract of thesis of medical sciences candidate]. Astrakhan, 2001, 22 p.
8. Rebrova O. Yu. *Statističeskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2002, 312 p.

9. Tkachuk V. N. *Sovremennye metody lechenija bol'nyh hronicheskim prostatitom: posobie dlja vrachej* [Modern methods of treatment of patients with chronic prostatitis: a guide for physicians]. Saint-Petersburg, InformMed, 2000, 46 p.
10. Anderson J. T. Prostate disease. *Hosp. Med.*, 1999, no. 66, pp. 698–699.
11. Kaplan S. L., Volpe M., Te A. A. Prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis. *J. Urol.*, 2004, no. 171, pp. 284–288.
12. Ku J. H., Kim M. E., Lee N. K., Park Y. H. Influence of environmental factors on chronic prostatitis-like symptoms in young men: results of a community-based survey. *Urology*, 2001, no. 58, pp. 853–858.
13. McLeary R. D. Color Doppler imaging of the vascular anatomy of the prostate (abstr). *Radiology*, 1993, no. 189, p. 155.
14. McNaughton-Collins M., Stafford R. S., O'Leary M. P., Barry M. J. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J. Urol.*, 1998, no. 159, pp. 1224–1228.
15. Nickel J. C. Clinical evaluation of the patients pressing with prostatitis. *Europ. Urol.*, 2003, no. 2, pp. 11–14.
16. Roberts R. O., Lieber M. M., Rhodes T., Girman C. J., Bostwick D. G., Jacobsen S. J. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: The Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology*, 1998, vol. 51 no. 4, pp. 578–584.
17. Roberts R. O., Lieber M. M., Bostwick D. G., Jacobsen S. J. A review of clinical and pathological prostatitis syndromes. *Urology*, 1997, vol. 49, no. 6, pp. 809–821.
18. Schaeffer A. J., Knauss J. S., Landis J. R., Propp K. J., Alexander R. B., Litwin M. S., Nickel J. C., O'Leary M. P., Nadler R. B., Pontari M. A., Shoskes D. A., Zeitlin S. I., Fowler J. E. Jr., Mazurick C.A., Kusek J. W., Nyberg L. M. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J. Urol.*, 2002, vol. 168, no. 3, pp. 1048–1053.
19. Schaeffer A. J., Weidner W. P., Barbalias G. K. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis: Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur. Urol.*, 2003, no. 2, pp. 1–4.
20. True L. D., Berger R. E., Rothman I., Ross S. O., Krieger J. N. Prostate histopathology and the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective biopsy study. *J. Urol.*, 1999, vol. 162, no. 6, pp. 2014–2018.

УДК 616.248:612.017.1

© О.С. Полунина, Л.П. Воронина, И.В. Севостьянова, И.Н. Полунин, Н.Ю. Перова, 2014

ИММУНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Полунин Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник Высшей школы РФ, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Перова Надежда Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Обследовано 147 пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести, 129 пациентов с тяжелым течением заболевания и 54 соматически здоровых лица. Установлено диагностическое значение исследования

провоспалительных цитокинов, С-реактивного протеина у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести и длительности. У больных бронхиальной астмой выявлена зависимость уровня воспалительного ответа от степени тяжести заболевания, длительности и степени тяжести обострения бронхиальной астмы. Наиболее информативным маркером активности воспалительного процесса у больных бронхиальной астмой явился фракталкин, который был выше контрольных показателей более чем в 95 % случаев в группе больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения и в 100 % случаев тяжелого течения бронхиальной астмы. Уровень фракталкина был статистически значимо выше значений группы контроля как у пациентов с длительностью заболевания 1–9 лет ($p = 0,035$), так и у пациентов с длительностью заболевания 10 и более лет ($p = 0,001$).

Ключевые слова: бронхиальная астма, фракталкин, цитокины, С-реактивный белок, воспалительная активность.

THE IMMUNE-INFLAMMATORY MOBILIZATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Polunina Olga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Sevostyanova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Polunin Ivan N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Perova Nadezhda Yu., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

We examined 147 patients with bronchial asthma of moderate persistent stage, 129 patients with severe persistent asthma and 54 somatic healthy people. We specified the diagnostic significance of analysis of proinflammatory cytokines, C-reactive protein in patients with bronchial asthma of different severity levels and duration. It has been found that the level of inflammatory response in patients with bronchial asthma depends on the disease severity, duration and severity of asthma exacerbation. The most informative marker of activity of inflammatory process in patients with bronchial asthma is fractalkine, which in more than 95% of cases is higher than benchmarks in the group of patients with moderate persistent asthma and in 100% of cases with severe bronchial asthma. Fractalkine level was statistically significantly higher than the values in the control group in patients with disease duration from 1 to 9 years ($p = 0.035$) and in patients with disease duration from 10 to more years ($p = 0.001$).

Key words: bronchial asthma, fractalkine, cytokines, C-reactive protein, inflammatory activity.

Введение. Одной из причин инвалидизации и высокой летальности среди больных бронхиальной астмой (БА) является вовлечение в патологический процесс сердца и сосудов, что часто определяет тяжесть течения заболевания и его прогноз [8, 10].

В последнее десятилетие активно обсуждается роль «системной воспалительной активации» в генезе сердечно-сосудистых заболеваний и дестабилизации их течения [1, 11, 13, 15, 16]. Пусковым механизмом данного процесса считают повреждающее воздействие провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4), в том числе цитокинов с хемотаксическими свойствами (ИЛ-8, фракталкин), С-реактивного протеина (СРП) на сосудистый эндотелий [3, 4, 5, 7, 17, 18], запускающих каскад процессов от локальной вазоконстрикции и высвобождения факторов роста до процессов ремоделирования сосудистой стенки [12, 14, 19, 20]. В связи с этим особый интерес представляет вопрос иммуновоспалительной активации у больных БА [2, 8].

Цель: установить диагностическое значение исследования провоспалительных цитокинов и СРП у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести, длительности заболевания и степени тяжести обострения БА.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 276 пациентов в возрасте от 25 до 60 лет, поступивших на лечение в терапевтическое отделение ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» г. Астрахани с верифицированным диагнозом: бронхиальная астма, фаза обострения. Диагноз пациентам выставляли на основании критериев GINA, с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.Г. Чучалина (пересмотр 2006 г.) [10]. При выставлении диагноза учитывались жалобы

(частота приступов удушья, кашель, одышка), данные анамнеза, а также результаты двукратной спирографии (при поступлении и перед выпиской) и пикфлоуметрии, проводившейся больным дважды в день. Диагноз БА подтверждался при обратимом характере бронхиальной обструкции (прирост $ОФВ_1 > 12\%$ при тесте с бронхолитиком при поступлении в стационар и/или после проведенного лечения), а также при ежедневных колебаниях пиковой объемной скорости выдоха более 20% .

Все больные были разделены на различные группы: по степени тяжести заболевания (147 больных со среднетяжелым течением БА, 129 больных с тяжелым течением БА); по степени тяжести обострения (55 больных со среднетяжелым обострением и 221 пациент с тяжелым обострением БА); по длительности заболевания (103 больных с длительностью БА от 1 года до 9 лет и 173 пациента с длительностью заболевания 10 лет и более). В качестве контрольной группы обследовано 54 соматически здоровых лица Астраханского региона.

Определение уровня фракталкина в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина (CX3CL1) в биологических жидкостях с применением тест-системы «RayBio Human Fractalkine» («RayBiotech, Inc», США). Для количественного определения цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8) использовали коммерческие иммуноферментные тест-системы «ИФА-БЕСТ» (ООО «Вектор-Бест», г. Санкт-Петербург, РФ). Каталожные номера: А-8766, А-8754, А-8762, А-8756, соответственно. Определение уровня СРП производили с применением диагностического набора «CRP (HS) Wide Range НТИ» («High Technology Inc», США). Каталожный номер НТИ-С7568-100. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc., USA) [6, 9].

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из таблицы 1, у больных БА среднетяжелого течения уровни провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, цитокинов-хемокинов (фракталкина, ИЛ-8), а также СРП были статистически значимо выше, чем в группе контроля. Обращало на себя внимание то, что значение 5 перцентиля всех изучаемых показателей, кроме фракталкина, укладывались в интерперцентильный размах значений в группе контроля.

Среди пациентов с БА среднетяжелого течения присутствовали пациенты как с активацией воспалительного процесса, так и с нормальным уровнем изучаемых цитокинов и СРП. У больных БА тяжелого течения уровни изучаемых цитокинов и СРП были статистически значимо выше, чем в группе контроля и в группе больных БА среднетяжелого течения.

Таблица 1

Уровень фракталкина, провоспалительных цитокинов и С-реактивного протеина в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы до лечения

Показатель / группа	Контроль (n = 54)	Среднетяжелое течение (n = 147)	Тяжелое течение (n = 129)
Фракталкин, нг/мл	0,31 [0,30; 0,35]	1,34 [0,41; 2,06] $p_1 = 0,001$	1,92 [1,10; 2,78] $p_1 = 0,001; p_2 = 0,001$
ФНО- α , пг/мл	2,0 [2,0; 4,0]	4,0 [2,5; 26,0] $p_1 = 0,038$	25,0 [4,0; 59,9] $p_1 = 0,001; p_2 = 0,001$
ИЛ-1 β , пг/мл	1,5 [1,0; 3,0]	3,2 [1,5; 16,8] $p_1 = 0,021$	16,4 [2,4; 59,8] $p_1 = 0,001; p_2 = 0,001$
ИЛ-4, пг/мл	0,5 [0,4; 2,3]	2,4 [0,6; 16,4] $p_1 = 0,037$	15,5 [2,2; 32,8] $p_1 = 0,001; p_2 = 0,001$
ИЛ-8, пг/мл	2,5 [2,0; 3,5]	3,4 [2,2; 30,5] $p_1 = 0,028$	12,4 [2,5; 44,4] $p_1 = 0,001; p_2 = 0,001$
СРП, мкг/мл	0,7 [0,1; 2,1]	4,4 [0,5; 24,2] $p_1 = 0,035$	8,9 [1,2; 35,8] $p_1 = 0,002; p_2 = 0,001$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля, p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с группой больных БА среднетяжелого течения

Таким образом, у больных БА было выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, цитокинов-хемокинов (фракталкина, ИЛ-8), а также СРП, зависящее от степени тяжести заболевания.

После проведенного лечения и в группе больных БА среднетяжелого течения, и в группе больных БА тяжелого течения отмечалось статистически значимое снижение изучаемых показателей. При этом у больных БА среднетяжелого течения значения всех изучаемых показателей, кроме уровня фракталкина, приблизились к показателям в группе контроля (различия стали статистически незначимы). Уровень фракталкина и после проведенного лечения оставался статистически значимо выше ($p = 0,031$), чем в группе контроля. В группе больных БА тяжелого течения значения всех изучаемых

параметров оставались статистически значимо выше, чем в группе контроля и группе больных БА среднетяжелого течения.

Таким образом, была выявлена зависимость уровня воспалительного ответа от степени тяжести БА как до ($r = 0,59$), так и после проведенного лечения ($r = 0,43$). Наиболее информативным маркером активности воспалительного процесса у больных БА был уровень фракталкина, который был выше контрольных показателей более чем в 95 % случаев в группе больных БА среднетяжелого течения и в 100 % случаев тяжелого течения БА. Отсутствие значимого снижения уровня циркулирующей фракции фракталкина у некоторых пациентов после лечения и стихания обострения указывает на скрытую пролонгацию системного воспалительного ответа с сохранением хемотаксической активности и может служить маркером неполного купирования обострения, указывая на необходимость продления курса лечения.

Далее была предпринята попытка оценить зависимость уровня фракталкина, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8), а также СРП от длительности заболевания БА (табл. 2).

Таблица 2

Уровень фракталкина, провоспалительных цитокинов и С-реактивного протеина в зависимости от длительности бронхиальной астмы до лечения

Показатель / группа	Контроль (n = 54)	Длительность БА 1–9 лет (n = 103)	Длительность БА 10 лет и более (n = 173)
Фракталкин, нг/мл	0,31 [0,30; 0,35]	1,18 [0,32; 2,05] $p_1 = 0,001$	1,87 [1,1; 2,74] $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$
ФНО- α , пг/мл	2,0 [2,0; 4,0]	4 [2,5; 23] $p_1 = 0,034$	24 [4; 55] $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$
ИЛ-1 β , пг/мл	1,5 [1,0; 3,0]	2,4 [1,3; 14,5] $p_1 = 0,046$	15 [2,5; 41,8] $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$
ИЛ-4, пг/мл	0,5 [0,4; 2,3]	2,2 [0,6; 14,5] $p_1 = 0,045$	14,5 [2,2; 27] $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$
ИЛ-8, пг/мл	2,5 [2,0; 3,5]	3,1 [2,2; 9,5] $p_1 = 0,035$	10,2 [3,2; 44,2] $p_1 = 0,001$; $p_2 = 0,001$
СРП, мкг/мл	0,7 [0,1; 2,1]	2,2 [0,5; 7,3] $p_1 = 0,054$	7,8 [2,9; 35,8] $p_1 = 0,003$; $p_2 = 0,011$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля
 p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с группой больных БА длительностью 1–9 лет

У больных БА длительностью 1–9 лет значения всех изучаемых показателей, кроме СРП ($p = 0,054$), были статистически значимо больше, чем в группе контроля. В группе больных БА длительностью 10 и более лет значения всех изучаемых показателей были статистически значимо выше, чем в группе контроля и в группе больных БА длительностью 1–9 лет, что указывало на усиление воспалительного ответа при увеличении продолжительности заболевания. После проведенного лечения нивелировались статистически значимые различия всех изучаемых показателей с группой контроля как у больных БА длительностью 1–9 лет, так и у больных БА длительностью 10 и более лет. Исключение составил уровень фракталкина, который был статистически значимо выше значений группы контроля как у пациентов с длительностью заболевания 1–9 лет ($p = 0,035$), так и у пациентов с длительностью заболевания 10 и более лет ($p = 0,001$).

Далее была предпринята попытка оценить зависимость уровня фракталкина, провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8), а также СРП у больных БА от степени тяжести обострения заболевания (табл. 3).

Таблица 3

Уровень фракталкина, провоспалительных цитокинов и С-реактивного протеина в зависимости от степени тяжести обострения БА до лечения

Показатель / группа	Контроль (n = 54)	Среднетяжелое обострение (n = 55)	Тяжелое обострение (n = 221)
1	2	3	4
Фракталкин, нг/мл	0,31 [0,30; 0,35]	0,62 [0,31; 1,78] $p_1 = 0,019$	1,86 [1,10; 2,74] $p_1 = 0,001$; $p_2 = 0,001$
ФНО- α , пг/мл	2,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 18,0] $p_1 = 0,045$	19,5 [3,0; 55,0] $p_1 = 0,001$; $p_2 = 0,001$
ИЛ-1 β , пг/мл	1,5 [1,0; 3,0]	2,1 [1,2; 14,2] $p_1 = 0,054$	13,6 [2,2; 41,8] $p_1 = 0,001$; $p_2 = 0,001$

1	2	3	4
ИЛ-4, пг/мл	0,5 [0,4; 2,3]	1,3 [0,6; 13,9] $p_1 = 0,128$	13,4 [1,5; 27,0] $p_1 = 0,001; p_2 = 0,001$
ИЛ-8, пг/мл	2,5 [2,0; 3,5]	2,5 [2,2; 6,5] $p_1 = 0,118$	8,4 [2,2; 44,2] $p_1 = 0,012; p_2 = 0,015$
СРП, мкг/мл	0,7 [0,1; 2,1]	2,2 [0,5; 6,1] $p_1 = 0,061$	7,3 [1,2; 35,8] $p_1 = 0,003; p_2 = 0,011$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля, p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с группой больных БА со среднетяжелым обострением

У больных БА со среднетяжелым обострением уровень фракталкина ($p = 0,019$) и уровень ФНО- α ($p = 0,045$) были статистически значимо выше, чем в группе контроля. Значения ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8 и СРП у больных БА со среднетяжелым обострением не имели статистически значимых различий с группой контроля. В группе больных БА с тяжелым обострением значения всех изучаемых показателей были статистически значимо выше, чем в группе контроля и в группе больных БА со среднетяжелым обострением, что закономерно отражало повышение воспалительной активности при более тяжелом обострении.

После проведенного лечения различия уровня фракталкина и уровня ФНО- α у больных БА со среднетяжелым обострением с группой контроля стали статистически незначимы. В группе больных БА с тяжелым обострением, несмотря на статистически значимое снижение всех изучаемых показателей, по сравнению с данными до лечения сохранились значимые различия как с данными в группе контроля, так и с данными в группе больных БА со среднетяжелым обострением.

Выводы.

1. Выявлена зависимость уровня воспалительного ответа у больных БА от степени тяжести, длительности и степени тяжести обострения заболевания как до, так и после проведенного лечения.
2. Наиболее информативными маркерами обострения заболевания у больных БА были уровень фракталкина и уровень ФНО- α , повышавшиеся и при среднетяжелом обострении.

Список литературы

1. Ахминеева, А. Х. Роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (142). – С. 31–33.
2. Воронина, Л. П. Активность воспаления при различной степени тяжести бронхиальной астмы / Л. П. Воронина, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова // Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания (Уфа, 25–28 октября 2011 г.) / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : ДизайнПресс, 2011. – С. 65.
3. Кетлинский, С. А. Иммунология для врача / С. А. Кетлинский. – СПб. : Гиппократ, 1998. – 176 с.
4. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 550 с.
5. Ковальчук, Л. В. Хемокины – новое семейство цитокинов, регулирующих миграцию лейкоцитов / Л. В. Ковальчук // Микробиология. – 2000. – № 1. – С. 90–94.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
7. Тоголян, А. А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции / А. А. Тоголян // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 7–15.
8. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов. – СПб. : Нордмедиздат, 2006. – 308 с.
9. Халафян, А. А. Современные статистические методы медицинских исследований / А. А. Халафян. – М. : Изд-во ЛКИ, 2008. – 320 с.
10. Чучалин, А. Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / А. Г. Чучалин. – М. : Атмосфера, 2007. – 104 с.
11. Aukrust, P. Chemokines in cardiovascular risk prediction / P. Aukrust, A. Yndestad, C. Smith, T. Ueland, L. Gullestad, J. K. Damas // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 97, № 5. – P. 748–754.
12. Balabanian, K. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension / K. Balabanian, A. Fousat, P. Dorfmueller, I. Durand-Gasselin, F. Capel, L. Bouchet-Delbos, A. Portier, A. Marfaing-Koka, R. Krzysiek, A. C. Rimaniol, G. Simonneau, D. Emilie, M. Humbert // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165, № 10. – P. 1419–1425.
13. Coll, B. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker / B. Coll, C. Alonso-Villaverde, J. Joven // Clin. Chim. Acta. – 2007. – Vol. 383, № 1–2. – P. 21–29.

14. Cybulsky, M. The fractalkine receptor CX3CR1 is a key mediator of atherogenesis / M. Cybulsky, R. Hegele // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 8. – P. 1118–1120.
15. Dantzer, R. Cytokine – induced sickness behavior: mechanisms and implication / R. Dantzer // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 933. – P. 222–234.
16. Dorfmüller, P. Inflammation in pulmonary arterial hypertension / P. Dorfmüller, F. Perros, K. Balabanian, M. Humbert // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, № 2. – P. 358–363.
17. Krug, N. Interleukin 16 and T-cell chemoattractant activity in bronchoalveolar lavage 24 hours after allergen challenge in asthma / N. Krug, W. W. Cruikshank, T. Tschernig, V. J. Erpenbeck, K. Balke, J. M. Hohlfeld, D. M. Center, H. Fabel // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162, № 1. – P. 105–111.
18. Mizutani, N. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine / N. Mizutani, T. Sakurai, T. Shibata, K. Uchida, J. Fujita, R. Kawashima, Y. I. Kawamura, N. Toyama-Sorimachi, T. Imai, T. Dohi // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 11. – P. 7478–7487.
19. Perros, F. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension / F. Perros, P. Dorfmüller, R. Souza, I. Durand-Gasselin, V. Godot, F. Capel, S. Adnot, S. Eddahibi, M. Mazmanian, E. Fadel, P. Hervé, G. Simonneau, D. Emilie, M. Humbert // *Eur Respir J.* – 2007. – Vol. 29, № 5. – P. 937–943.
20. Robinson, L. A. A role for fractalkine and its receptor (CX3CR1) in cardiac allograft rejection / L.A. Robinson, C. Nataraj, D. W. Thomas, D. N. Howell, R. Griffiths, V. Bautch, D. D. Patel, L. Feng, T. M. Coffman // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165, № 11. – P. 6067–6072.

References

1. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Sevostyanova I. V., Voronina L. P. Rol' fraktalkina kak markera vospalitel'noj aktivacii pri sochetannoj respiratorno-kardial'noj patologii [The role of fractalkine as a marker of inflammatory activation in concomitant respiratory cardiac pathology]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* [Kuban medical scientific Herald], 2014, no. 1 (142), pp. 31–33.
2. Voronina L. P., Polunina O. S., Sevostyanova I. V. Aktivnost' vospaleniya pri razlichnoj stepeni tjazhesti bronhial'noj astmy [Activity of inflammation in varying severity of bronchial asthma]. *Sbornik trudov XXI Nacional'nogo kongressa po boleznyam organov dyhanija* [Proceedings of the XXI National Congress on respiratory diseases]. Ed. A. G. Chuchalin. Moscow, 2011, p. 65.
3. Ketlinskij S. A. *Immunologija dlja vracha* [Immunology for the doctor]. Saint-Petersburg, Hippocrates, 1998, 176 p.
4. Ketlinskij S. A., Simbircev A. S. *Citokiny* [Cytokines]. Saint-Petersburg, Foliant, 2008, 550 p.
5. Kovalchuk L. V. Hemokiny – novoe semejstvo citokinov, regulirujushih migraciju lejkocitov [Chemokines - new family of cytokines regulating migration of leukocytes]. *Mikrobiologija* [Microbiology], 2000, no. 1, pp. 90–94.
6. Rebrova O. Yu. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2002, 312 p.
7. Totoljan A. A. Rol' hemokinov i ih receptorov v immunoreguljacii [The role of chemokines and their receptors in immunoregulation]. *Immunologija* [Immunology], 2001, no. 5, pp. 7–15.
8. Fedoseev G. B. Trofimov V. I. *Bronhial'naja astma* [Bronchial asthma]. Saint-Petersburg, Nordmedizdat, 2006, 308 p.
9. Halafyan A. A. *Sovremennye statisticheskie metody medicinskih issledovanij* [Modern statistical methods in medical research]. Moscow, Publishing house of LKI, 2008, 320 p.
10. Chuchalin A. G. *Global'naja strategija lechenija i profilaktiki bronhial'noj astmy (GINA)* [Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma (GINA)]. Moscow, Atmosphere, 2007, 104 p.
11. Aukrust P., Yndestad A., Smith C., Ueland T., Gullestad L., Damas J. K. Chemokines in cardiovascular risk prediction. *Thromb. Haemost.*, 2007, vol. 5, no. 97, pp. 748–754.
12. Balabanian K., Foussat A. Dorfmüller P., Durand-Gasselin I., Capel F., Bouchet-Delbos L., Portier A., Marfaing-Koka A., Krzysiek R., Rimaniol A. C., Simonneau G., Emilie D., Humbert M. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, vol. 10, no. 165, pp. 1419–1425.
13. Coll B. Alonso-Villaverde C., Joven J. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker. *Clin. Chim. Acta*, 2007, vol. 1-2, no. 383, pp. 21–29.
14. Cybulsky M. Hegele R. The fractalkine receptor CX3CR1 is a key mediator of atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2003. vol. 8, no. 111, pp. 1118–20.
15. Dantzer R. Cytokine – induced sickness behavior: mechanisms and implication. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001, vol. 933, pp. 222–234.
16. Dorfmüller P., Perros F., Balabanian K., Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2003, no. 22, pp. 358–363.
17. Krug N., Cruikshank W. W., Tschernig T., Erpenbeck V. J., Balke K., Hohlfeld J. M., Center D. M., Fabel H. Interleukin 16 and T-cell chemoattractant activity in bronchoalveolar lavage 24 hours after allergen challenge in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000. vol. 1, no. 162, pp. 105–111.

18. Mizutani N., Sakurai T., Shibata T., Uchida K., Fujita J., Kawashima R., Kawamura Y. I., Toyama-Sorimachi N., Imai T., Dohi T. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine. *J. Immunol.*, 2007, no. 179, pp. 7478–7487.

19. Perros F., Dorfmueller P., Souza R., Durand-Gasselien I., Godot V., Capel F., Adnot S., Eddahibi S., Mazmanian M., Fadel E., Hervé P., Simonneau G., Emilie D., Humbert M. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.*, 2007, no. 29, pp. 937–943.

20. Robinson L. A., Nataraj C., Thomas D. W., Howell D. N., Griffiths R., Bautch V., Patel D. D., Feng L., Coffman T. M. A role for fractalkine and its receptor (CX3CR1) in cardiac allograft rejection. *J. Immunol.*, 2000, vol. 11, no. 165, pp. 6067–6072.

УДК 616.853-053.5+612.17

© Е.В. Сосиновская, Н.С. Черкасов, Ж.М. Цоцонава, А.Л. Полухина, 2014

СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Сосиновская Екатерина Валерьевна, соискатель кафедры госпитальной педиатрии с курсом постдипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kati_mayu@mail.ru; врач отделения педиатрии, ГБУЗ АО «Детская городская клиническая больница № 2», 414052, г. Астрахань, ул. Ихтиологическая, д. 1, тел.: (8512) 31-76-07, e-mail: kati_mayu@mail.ru.

Черкасов Николай Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 35-75-69, e-mail: agma@astranet.ru.

Цоцонава Жужуна Мурмановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@asranet.ru.

Полухина Анна Львовна, врач-невролог, Поликлиника Военно-медицинской службы Управления ФСБ России по Астраханской области, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Михаила Аладина, д. 19/7, тел.: (8512) 40-38-74.

У 47 детей в возрасте от 7 до 10 лет, страдающих эпилепсией, наряду со стандартным обследованием сердечно-сосудистой системы проведено исследование спектральных параметров вариабельности ритма сердца. В зависимости от клинко-инструментальных данных наблюдаемые дети были разделены на 2 группы – с умеренными и выраженными нарушениями сердечной деятельности. Основные показатели спектральных параметров вариабельности сердечного ритма в исследуемых группах отличаются от таковых в контрольной и отражают нарушения, происходящие в сердечно-сосудистой системе. Установлено, что изучение параметров вариабельности ритма сердца может служить дополнительным критерием оценки степени выраженности сердечной деятельности у детей с различными формами эпилепсии.

Ключевые слова: дети, нарушение сердечной деятельности, эпилепсия, вариабельность сердечного ритма, спектральные параметры, вегетативная регуляция ритма сердца.

THE SPECTRAL PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY IN THE ASSESSMENT OF CARDIAC FUNCTION IN CHILDREN WITH EPILEPSY

Sosinovskaya Ekaterina V., candidate for a degree, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43; doctor, Children's Municipal Clinical Hospital No 2, 1 Ihtiologicheskaya St., Astrakhan, 414052, tel: (8512) 31-76-07, e-mail: kati_mayu@mail.ru.

Cherkasov Nikolai S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 35-75-69, e-mail: agma@astranet.ru.

Tsotsonava Zhuzhuna M., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@asranet.ru.

Polukhina Anna L., neurologist, Military Medical Polyclinic, Federal Security Service of the Russian Federation, 19/7 M. Aladyin St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 40-38-74.

We examined the spectral parameters of heart rate variability along with standard examination of the cardiovascular system in 47 children aged 7–10 years with epilepsy. Depending on the clinical and instrumental data the children were divided into two groups with moderate and severe disorders of the heart. The main parameters of the spectral parameters of heart rate variability in the study groups differ from those in the control group and reflect the disturbances in the cardiovascular system. It has been found out that the parameters of heart rate variability may serve as an additional criterion for evaluation of manifestation degree of cardiac function in children with various forms of epilepsy.

Key words: *children, heart disorder, epilepsy, heart rate variability, spectral parameters, autonomic regulation of the heart rhythm.*

Введение. Распространенность эпилепсии в детском и подростковом возрастах составляет 0,5–0,8 %. Частота эпилепсии неуклонно увеличивается преимущественно за счет симптоматических форм и обусловленных наследственными факторами поражения головного мозга с формированием структурного или функционального его дефекта. В настоящее время успехи эпилептологии не удовлетворяют требования современного сообщества. У больных эпилепсией имеет место развитие соматической дисфункции различных органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой [10, 17]. Это может быть связано с пароксизмальной активностью головного мозга, нарушением церебральной гемодинамики, которые провоцируют мембранные сдвиги в структурах мозга и сердца, а в совокупности с вегетативной дисфункцией способствуют нарушению сердечной деятельности [1, 2, 3, 7, 9, 13].

Известно, что адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы во многом определяются типом автономной нервной системы. Вариабельность ритма сердца адекватно отражает степень напряжения регуляторных систем, обусловленную различными факторами [8, 15, 16].

Для оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в современных условиях может использоваться вариабельности ритма сердца (ВРС). Данный метод оценивает изменения длительности кардиоциклов, обусловленных симпатическими или парасимпатическими вегетативными влияниями на синусовый узел сердца или гуморальными факторами (например, катехоламинами). Определение ВРС признано наиболее информативным стандартизированным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. Считается, что снижение показателей является неблагоприятным фактором для прогноза заболевания [4, 5, 6, 11, 12, 14].

Цель: установить значение спектральных параметров ВРС в оценке состояния сердечной деятельности у детей, страдающих эпилепсией.

Материалы и методы исследования: анамнестический, клинический, инструментальные с использованием ЭКГ, ЭХО-КС, вариабельности ритма сердца на аппаратно-программном комплексе «Поли-Спектр12Е» фирмы «Нейрософт» (Россия, г. Иваново). Проанализированы спектральные параметры, включающие в себя общую мощность волновой структуры сердечного ритма (TP), абсолютную и относительную мощность «очень низкочастотного» спектра (VLF), абсолютную и относительную мощность «низкочастотного» спектра (LF), абсолютную и относительную мощность «высокочастотного» спектра (HF). Рассчитан показатель симпатико-парасимпатического равновесия (%LF/%HF) и показатель реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы – K30/15. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0 (Stat Soft Inc., 2001). Диагноз эпилепсия устанавливался согласно стандартам диагностики 2008 г.

Под наблюдением находилось 47 детей в возрасте от 7 до 10 лет с различными формами эпилепсии. Основную группу сопоставляли с 25 условно здоровыми детьми соответствующего возраста без органических поражений ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Обследование пациентов проводили в неврологическом отделении ГБУЗ АО «Детская городская клиническая больница № 2» г. Астрахани.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате комплексного клинико-инструментального исследования сердечной деятельности детей, страдающих эпилепсией, выделены две группы: I (30 человек) – с умеренными и II (17 человек) – с выраженными нарушениями сердечной деятельности, а также контрольная группа условно здоровых детей (25 человек).

В первую группу вошли дети с парциальной (17 человек) и генерализованной (13 человек) формами эпилепсии, имеющие первично и вторично генерализованные приступы. Длительность заболевания 3–5 лет. Эпилепсия протекала в большинстве случаев с умеренной частотой приступов, с учащением их на фоне отмены препарата, а также обострением соматической или острой инфекционной патологии, либо других причин.

Вторую группу составили дети с генерализованной (7 человек) и порциальной (10 человек)

формами эпилепсии. Длительность заболевания у большинства детей составляла более 5 лет. Течение эпилепсии характеризуется частыми приступами, преимущественно вторично генерализованного характера.

Клинически в обеих группах чаще преобладали явления нарушения ритма (37,3 % случаев) в виде тахикардии, брадикардии, дыхательной аритмии, нестойкой экстрасистолии. Приглушенность тонов сердца, а также систолический шум на верхушке и в V точке в 2 раза чаще встречались во II группе детей с эпилепсией.

Нарушения ритма подтверждаются данными ЭКГ исследования. Замечено, что синусовая тахикардия достоверно чаще встречались при генерализованных формах эпилепсии ($p < 0,001$), при парциальных формах преобладала синусовая брадиаритмия ($p < 0,001$). Со статистически недостоверной разницей выявлены изменения в проводящей системе сердца в 15 (31,9 %) случаях. Это нарушение внутрижелудочковой проводимости, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Обращает на себя внимание частая встречаемость инверсии зубца Т более чем в 3 грудных отведениях – 27 (57,4 %) случаев, а также изменение сегмента ST – 13 (27,6 %) наблюдений. Важно отметить, что на ЭКГ в динамике через 3 и 6 месяцев во II группе вышеописанные изменения сохраняются, в отличие от таковых I группы.

Данные ЭХО-КС в исследуемых группах существенно не отличались и представлены в виде следующих изменений: пролапс митрального клапана I–II степени 13 (27,6 %) случаев, регургитация на легочной артерии I–II степени 7 (14,8 %) эпизодов, дополнительная хорда левого желудочка 5 (10,6 %) случаев. В группе пациентов с выраженными изменениями сердечной деятельности показатели сократительной способности миокарда на нижней границе нормы в 5 (29,4 %) случаях.

Таким образом, представленная клиническая картина обеих групп разнообразна. ЭХО-КС не позволяет судить о степени выраженности изменений в сердечно-сосудистой системе. ЭКГ-исследование в определенной степени свидетельствует о наличии как минимальных, так и выраженных изменений, значение которых возрастает при оценке показателей в динамике. В связи с малой информативностью представленных исследований целесообразно изучение variability ритма сердца («короткие» 5-минутные записи). Исследование проводилось в покое и ортостатической пробе (табл.).

Таблица

Спектральные показатели ВРС у детей с эпилепсией в межприступном периоде до и после активной ортостатической пробы

Фоновая проба				
Параметр	I группа	II группа	Условно-здоровые дети	p
	M (25–75 %)	M (25–75 %)	M (25–75 %)	
TP (мс ²)	2171 (1211–2941)	1421 (386–1870)	4443 (2554–5483)	0,0001
VLF (мс ²)	677 (344–955)	588 (241–815)	1069 (540–1371)	0,0001
LF (мс ²)	659 (354–905)	466 (212–609)	1412 (786–1786)	0,0001
HF (мс ²)	870 (321–1163)	464 (74–635)	1962 (825–2178)	0,0001
LF norm (n.u.)	50 (38–59)	58 (45–71)	45 (36–56)	0,0058
HF norm (n.u.)	49 (40–61)	41 (28–54)	54 (43–63)	0,0058
LF/HF	1,465 (0,638–1,448)	2,381 (0,845–2,522)	0,999 (0,57–1,532)	0,0058
% VLF	34 (22–43)	41 (30–52)	26 (16–33)	0,0001
% LF	31 (24–38)	33 (27–41)	32 (24–40)	0,2
% HF	34 (25–44)	25 (14–33)	40 (29–49)	0,0007
Ортостатическая проба				
TP (мс ²)	1821 (1302–2292)	1160 (508–1650)	3160 (2143–3990)	0,0001
VLF (мс ²)	634 (399–781)	653 (296–913)	1326 (899–1801)	0,0001
LF (мс ²)	874 (485–1273)	372 (200–548)	1052 (681–1279)	0,0001
HF (мс ²)	312 (137–391)	135 (53–223)	782 (286–917)	0,0001
LF norm (n.u.)	70 (60–81)	75 (63–82)	62 (55–74)	0,0001
HF norm (n.u.)	29 (18–39)	24 (17–32)	37 (25–44)	0,0004
LF/HF	3,3 (1,5–4,3)	2,2 (1,2–2,9)	4,1 (2,045–4,841)	0,0004
% VLF	35 (25–44)	54 (37–72)	44 (32–53)	0,0004
% LF	48 (37–58)	33 (21–44)	34 (28–41)	0,5
% HF	15 (8–23)	12 (4,4–18,1)	21 (12–26)	0,5
K30/15	1,073 (0,987–1,106)	1,015 (1,003–1,045)	1,041 (1,981–1,088)	0,0004

Согласно представленной спектрограмме фоновой записи, в обеих исследуемых группах достоверно невысокие показатели общей мощности спектра (TP (mc^2)), характеризующие общий уровень регуляторных механизмов, по сравнению с группой условно здоровых детей ($p < 0,0001$). У детей I группы, в отличие от II группы, отмечено преобладание высокочастотного диапазона в регуляции сердечного ритма HF (mc^2) 870 (321–1163), $p < 0,0001$, что подтверждается соотношением LF/HF 1,465 (0,638–1,448); $p = 0,0058$. В группе с выраженными нарушениями сердечной деятельности наблюдается достоверное снижение средних значений показателей спектра анализа вариабельности сердечного ритма ($p < 0,0001$), что отражает более выраженную недостаточность вегетативной обеспеченности сердца в сравнении с первой.

После проведенной ортостатической пробы отмечено снижение общей мощности спектра (TP) в обеих исследуемых группах по сравнению с контрольной группой (табл.). У детей I группы мощность высокочастотных колебаний (HF (mc^2) 312 (137–391)) в абсолютных и относительных единицах снизилась в ответ на изменение положения тела в пространстве ($p < 0,0001$), мощность низкочастотной составляющей спектра сердечного ритма (LF (mc^2) 874 (485–1273)), которая связана с активностью подкоркового вазомоторного центра, повысилась ($p < 0,0004$). Спектрограмма II группы характеризуется преобладанием медленно-волнового диапазона (VLF (mc^2) 653 (296–913), $p < 0,0001$) над другими, тем самым подтверждая более выраженные нарушения клинических изменений по сравнению с первой группой.

Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма второй группы снижены по сравнению с первой. Данные изменения свидетельствуют о значительном процессе централизации управления сердечным ритмом, увеличении симпатoadренальных влияний, снижением вариабельности интервалов R-R, увеличением регуляторного преобладания медленных волн в регуляции сердечной деятельности, что сопровождается преимущественным изменением ритма и метаболизма в миокарде. Среди изученных показателей ВРС, параметры TP, LF и VLF могут являться дополнительным критерием выраженности нарушения сердечной деятельности у детей с различными формами эпилепсии.

Выводы.

1. У детей, страдающих эпилепсией, спектрограмма ВРС свидетельствует об активации симпатического, а также нейрогуморального влияний на регуляцию сердечного ритма при снижении парасимпатического воздействия.

2. Спектральные параметры вариабельности сердечного ритма (TP, LF, VLF) могут служить дополнительными критериями оценки степени выраженности нарушения сердечной деятельности у детей с эпилепсией.

Список литературы

1. Абдурахманова, Н. Д. Пароксизмальные нарушения электрической активности мозга и сердца при эпилепсии / Н. Д. Абдурахманова // Современные проблемы психиатрии и неврологии : сборник тезисов научно-практической конференции. – Андижан, 2009. – С. 15.
2. Гафуров, Б. Г. Кардиоваскулярные расстройства у больных эпилепсии / Б. Г. Гафуров, Н. Д. Абдурахманов, Б. С. Бусаков // Медицинский альманах. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 186–189.
3. Гуляев, С. А. Цереброкардиальный синдром у пациентов с пароксизмальными нарушениями биоэлектрической активности головного мозга / С. А. Гуляев, И. В. Архипенко // Русский журнал детской неврологии. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 9–13.
4. Догадкина, С. Б. Особенности вегетативной нервной регуляции сердечного ритма у детей 5 лет / С. Б. Догадкина // Новые исследования. – 2008. – Т. 1, № 17. – С. 64–71.
5. Комиссарова, О. А. Критерии оценки нарушения адаптации сердечной деятельности у детей с врожденными пороками сердца / А. О. Комиссарова, Т. Н. Доронина, Н. С. Черкасов, М. Я. Ледяев, Л. К. Гавриков // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 39–40.
6. Коваленко, В. Н. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. Н. Коваленко, Е. Г. Несукай, Е. В. Дмитриченко // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 68–71.
7. Карлов, В. А. Дисфункция вегетативной нервной системы как дополнительный фактор риска эпилепсии / В. А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 5. – С. 108–113.
8. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца : опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – Иваново : Изд-во Ивановской гос. мед. академии, 2002. – 290 с.
9. Ткаченко, Е. В. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с различными формами эпилепсии / Е. В. Ткаченко, Е. Ф. Лукушкина, Е. И. Карпович, Е. В. Колбасова, Л. В. Казакова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 3. – С. 52–55.

10. Delogu, A. B. Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome / A. B. Delogu, A. Spinelli, D. Battaglia, C. Dravet, A. De Nisco, A. Saracino, C. Romagnoli, G. A. Lanza, F. Crea // *Epilepsia*, 2011. – Vol. 52, Suppl 2. – P. 55–58.
11. Eppinger, N. Reduced heart rate variability (HRV) in victims of sudden death in epilepsy (SUDEP) / N. Eppinger, R. Shaumann, H. Jokeit, U. Buettner, G. Kraemer // *Epilepsia*. – 2004. – № 45 (Suppl. 3). – P. 65.
12. Evrengul, H. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy / H. Evrengul, H. Tanriverdi, D. Dursunoglu, A. Kaftan, O. Kuru, U. Unlu, M. Kilic // *Epilepsy*. – 2005. – Vol. 63, № 2–3. – P. 131–139.
13. Goyal, M. Paroxysmal disorders and the autonomic nervous system in pediatrics / M. Goyal, J. A. Avery // *Am. J. Electroneurodiagn. Technol.* – 2005. – Vol. 45, № 4. – P. 240–247.
14. Monte, C. P. Sudden unexpected death in epilepsy patients : risk factors. A systematic review / C. P. Monte, J. B. Arends, I. Y. Tan, A. P. Aldenkamp, M. Limburg, M. C. de Krom // *Seizure*. – 2007. – Vol. 16, № 1. – P. 1–7.
15. Sztajzel, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system / J. Sztajzel // *Swiss Med. Wkly.* – 2004. – Vol. 134, № 35–36. – P. 514–522.
16. Venugopalan, P. An infant with seizure-related bradycardia and asystole / P. Venugopalan, P. M. Nair, R. L. Koul // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2001. – Vol. 37, № 1. – P. 96–97.
17. Yang, T.F. Power spectrum analysis of heart rate variability in children with epilepsy / T. F. Yang, T. T. Wong, K. P. Chang, S. Y. Kwan, W. Y. Kuo, Y. C. Lee, T. B. Kuo // *Childs. Nerv. Syst.* – 2001. – Vol. 17, № 10. – P. 602–606.

References

1. Abdurahmanova N. D. Paroksizmal'nye narushenija jelektricheskoj aktivnosti mozga i serdca pri jepilepsii [Paroxysmal disorders of electrical activity of brain and heart in epilepsy]. *Sbornik tezisov nauchno-prakticheskoy konferencii «Sovremennye problemy psikiatrii i nevrologii»* [Abstracts of scientific and practical conference. “Modern problems of psychiatry and neurology”]. Andizhan, 2009, pp. 15.
2. Gafurov B. G. Kardiovaskuljarnye rasstrojstva u bol'nyh jepilepsii [Cardiovascular disorders in patients with epilepsy]. *Medicinskij al'manah* [Medical Almanac], 2009, vol. 9, no. 4, pp.186–189.
3. Guljaev S. A., I.V Archipenko Cerebrokardial'nyj sindrom u pacientov s paroksizmal'nymi narushenijami bioelektricheskoj aktivnosti golovnog mozga [Cerebro-cardiac syndrome in patients with paroxysmal disorders of brain activity]. *Russkij zhurnal detskoj nevrologii* [Russian Journal of Child Neurology.], 2011, vol. 6, no. 3, pp. 9–13.
4. Dogadkina S. B. Osobennosti vegetativnoj nervnoj reguljacii serdechnogo ritma u detej 5 let [Features autonomic regulation of heart rate in 5 year old children] *Novye issledovanija* [New investigations], 2008. vol. 1, no. 17. pp. 64–71.
5. Komissarova O. A., Doronina T. N., Cherkasov N. S., Ledjaev M. Ja., Gavrikov L. K. Kriterii ocenki narushenija adaptacii serdechnoj dejatel'nosti u detej s vrozhdennymi porokami serdca / [Evaluation Criteria for adjustment disorders of cardiac activity in children with congenital heart disease]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Bulletin Volgograd State Medical University], 2012, № 2, pp. 39–40.
6. Kovalenko V. N., Nesukay E. G., Dmitrichenko E. V. Variabel'nost' ritma serdca kak pokazatel' funkcii vegetativnoj nervnoj sistemy u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolovanijami [Heart rate variability as an indicator of autonomic function in patients with cardiovascular disease] *Ukrains'kij kardiologichnij zhurnal* [Ukrainian Journal of Cardiology], 2006, no. 3, pp. 68–71.
7. Karlov, V. A. Disfunkcija vegetativnoj nervnoj sistemy kak dopolnitel'nyj faktor riska jepilepsii [Dysfunction of the autonomic nervous system as an additional risk factor for epilepsy] *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov], 2012, vol. 112, no. 5, pp. 108–113.
8. Mihajlov V. M. *Variabel'nost' ritma serdca: opyt prakticheskogo primenenija metoda* [Heart rate variability: the experience of the practical application of the method]. Ivanovo, Ivanovo State Medical Academy, 2002, 290 p.
9. Tkachenko E. V., Lukushkina E. F., Karpovich E. I., Kolbasova E. V., Kazakova L. V. Sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy u detej s razlichnymi formami jepilepsii [Condition of the cardiovascular system in children with various forms of epilepsy]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2010, no. 3, pp. 52–55.
10. Delogu A. B., Spinelli A., Battaglia D., Dravet C., De Nisco A., Saracino A., Romagnoli C., Lanza G. A., Crea F. Electrical and autonomic cardiac function in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 2011, vol. 52, Suppl 2, pp. 55–58.
11. Eppinger N., Shaumann R., Jokeit H., Buettner U., Kraemer G. Reduced heart rate variability (HRV) in victims of sudden death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsia*, 2004, no. 45, Suppl. 3, pp. 65.
12. Evrengul H., Tanriverdi H., Dursunoglu D., Kaftan A., Kuru O., Unlu U., Kilic M. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy, *Epilepsy*, 2005, vol. 63, no. 2-3, pp.131–139.
13. Goyal M., Avery J. A. Paroxysmal disorders and the autonomic nervous system in pediatrics. *Am. J. Electroneurodiagn. Technol.*, 2005, vol. 45, no. 4, pp. 240–247.
14. Monte C. P., Arends J. B., Tan I. Y., Aldenkamp A. P., Limburg M., de Krom M. C. Sudden unexpected death in epilepsy patients: risk factors. A systematic review. *Seizure*, 2007, vol. 16, no. 1, pp. 1–7.

15. Sztajzel, J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med. Wkly.*, 2004, vol. 134, no. 35–36, pp. 514–522.

16. Venugopalan P., Nair P. M., Koul R. L. An infant with seizure-related bradycardia and asystole. *J. Paediatr. Child. Health*, 2001, vol. 37, no. 1, pp. 6–7.

17. Yang T. F., Wong T. T., Chang K. P., Kwan S. Y., Kuo W. Y., Lee Y. C., Kuo T. B. Power spectrum analysis of heart rate variability in children with epilepsy. *Childs Nerv. Syst.*, 2001, vol. 17, no. 10, pp. 602–606.

УДК 576.851.214

© Ю.Н. Урбан, Е.А. Воропаева, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, А.В. Караулов, Е.А. Егорова, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, А.Н. Оганесян, А.Д. Воропаев, 2014

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ, ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКИ ШТАММОВ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE
В ОЦЕНКЕ ИХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ**

Урбан Юлия Николаевна, научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-926-181-05-60, e-mail: urbanek@mail.ru.

Воропаева Елена Александровна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-916-532-03-22, e-mail: voropaeva2011@gmail.ru.

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Алешкин Владимир Андрианович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com.

Караулов Александр Викторович, член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, 54, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Егорова Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-916-594-69-89, e-mail: anaerob.lab@mail.ru.

Афанасьев Максим Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. : 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Несвижский Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, декан медико-профилактического факультета, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. : 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

Алешкин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, магистр делового администрирования, руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Оганесян Айк Науриевич, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-916-964-00-11, e-mail: oganesyan.ayk@gmail.com.

Воропаев Александр Дмитриевич, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. : 8-916-598-14-12, e-mail: advoropaev@gmail.com.

Установлено, что отнесение изолятов одного серотипа или серогруппы к разным секвенс-типам свидетельствует о происходящих мутационных изменениях внутри серотипа и, как следствие, об изменении аллельного профиля циркулирующих изолятов *Streptococcus pneumoniae*. Принадлежность изолятов *S. pneumoniae* к общей кластерной группе свидетельствует о тесной эволюционной связи между изолятами, полученными от больных с бактериальным менингитом, и изолятами, полученными от носителей. Изоляты *S. pneumoniae*, вызывающие бактериальный гнойный менингит и встречающиеся у носителей, относились как к ранее определяемым секвенс-типам, циркулирующим на территории России, так и к ранее не зарегистрированным в нашей стране. Это свидетельствует о миграции штаммов определенных секвенс-типов с территорий других стран мира, в которых они встречаются. Обращает на себя внимание тот факт, что все четыре штамма *S. pneumoniae*, характеризующиеся перекрестной резистентностью к пенициллинам и макролидам относятся к секвенс-типам, ранее не зарегистрированным на территории России. В силу того, что уровень резистентности пневмококков к бета-лактамам и другим антибиотикам определяется формированием и селекцией мутаций в генах с мозаичной структурой, а также экспансией резистентных клонов, необходим постоянный мониторинг чувствительности к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: *серотип, секвенс-тип, пневмококки, гены домашнего хозяйства, антибиотикочувствительность, антибиотикорезистентность.*

MOLECULAR-GENETIC, PHENOTYPICAL AND PHYLOGENETIC PROPERTIES OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE STRAINS IN THE EXAMINATION OF THEIR EPIDEMIOLOGICAL ROLE

Urban Yuliya N., Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-926-181-05-60, e-mail: urbanek@mail.ru.

Voropaeva Elena A., Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-532-03-22, e-mail: voropaevaeva2011@gmail.ru.

Afanasiev Stanislav S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist, Deputy Director, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Aleshkin Vladimir A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist, Director, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com.

Karaulov Aleksandr V., Corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, Professor, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Egorova Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-594-69-89, e-mail: anaerob.lab@mail.ru.

Afanasiev Maxim S., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Nesvizhsky Yury V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty for Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8 Trubetskaya St., bld. 2, Moscow, 119991, Russia, tel: 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

Aleshkin Andrey V., Dr. Sci. (Biol.), MBA, Head of Laboratory, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Oganesyan Ayk N., Junior Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-964-00-11, e-mail: oganesyan.ayk@gmail.com.

Voropaev Aleksandr D., Junior Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-916-598-14-12, e-mail: advoropaev@gmail.com.

The article establishes that the assignment of isolates of one serotype or serogroup to the different sequence types indicates mutation changes inside the serotype, and, as a result, the change of allelic profile of *Streptococcus pneumoniae* circulating isolates. *S. pneumoniae* isolates belong to the general cluster group and it shows a close evolution connection between isolates, obtained from patients with bacterial meningitis and from carriers. *S. pneumoniae* isolates, causing bacterial purulent meningitis and sometimes occurring in carriers, belong to previously defined sequence types, circulating in Russia, and to the previously unregistered ones in Russia. This indicates strain migration of the certain sequence types from territories of other countries, where they occur. The most conspicuous fact is that all 4 *S. pneumoniae* strains characterized by cross-resistance to the penicillins and macrolides belong to sequence types previously unregistered in Russia. Since the pneumococcus resistance level to the betalactam and other antibiotics is determined by the formation and selection of mutations in the genes with exon-intron organization as well as expansion of the resistive clones it is necessary to regularly monitor antibiotic sensitivity to the antimicrobial medicines.

Key words: *serotype, sequence-type, pneumococci, housekeeping genes, antibiotic susceptibility, antibiotic resistance.*

Введение. Вид *Streptococcus pneumoniae* является одним из широко распространенных бактериальных патогенов, вызывающих как неинвазивные (отит, синусит, трахеит, бронхит, пневмония), так и инвазивные клинические формы инфекции (бактериальный менингит, первичная бактериемия у детей, спонтанный бактериальный перитонит, сепсис, перикардит, эндокардит, миозит, остеомиелит и др.) [12]. У детей доля пневмококковых менингитов составляет от 5 до 26 % всех случаев гнойных бактериальных менингитов [2]. При этом около 40 % населения являются носителями пневмококков. Уровень носительства *S. pneumoniae* в целом у населения варьирует в зависимости от эпидемических условий от 10 до 80 %, а у детей – от 20 до 50 %, но в условиях скученности и формирования новых детских коллективов может достигать 80 %. Высок уровень носительства в детских садах (до 70 %) и интернатах (до 86 %). Дети первых лет жизни являются основным резервуаром пневмококковой инфекции [3]. У *S. pneumoniae* описаны факторы вирулентности: полисахаридная капсула, протеаза секреторного иммуноглобулина (sIgA), пневмолизин, тейхоевые кислоты, фрагменты пептидогликана, поверхностный клеточный адгезин и аутолизин. Полисахаридная капсула (кодируется геном *cpsA*) проявляет антифагоцитарную активность, препятствующую комплемент-зависимому лизису бактерий, а также индуцирует воспалительный процесс. Различают более 90 серотипов *S. pneumoniae* (только около 15 серотипов являются причиной инвазивных заболеваний). Штаммы различных серотипов отличаются по способности вызывать различные формы инфекции, серотипы коррелируют с тяжестью клинических проявлений и летальностью при заболевании [14]. Пневмолизин (кодируется геном *ply*) – токсин, способный вызывать лизис клеток бронхиального эпителия, поражающий эндотелий легочных артерий, способный активировать систему комплемента по классическому пути, подавляющий «дыхательный взрыв» при фагоцитозе. Не связан с серотипом изолята [4]. Аутолизин (пептидогликангидролаза) представляет собой холинсвязывающий протеин, нековалентно связанный с фосфорилхолином тейхоевой кислоты клеточной стенки (кодируется геном *lytA*). Основное участие аутолизина в патогенезе пневмококковой инфекции заключается в высвобождении пневмолизина и других агентов, повреждающих клеточную стенку. Поверхностные адгезины: пневмококковый адгезин А (*psaA*), поверхностный пневмококковый протеин (*pspA*) – холинсвязывающий белок и пневмококковые поверхностные антигены А и С. Наличие в составе генома генов, кодирующих синтез факторов вирулентности: пневмолизина, аутолизина, капсулы и поверхностного протеина А (*ply*, *lytA*, *cpsA* и *psaA*, соответственно), указывает на принадлежность исследуемого изолята к виду *S. pneumoniae*. Эти гены являются специфическими маркерами видовой принадлежности [3, 4, 5, 12, 14].

Развитие у *S. pneumoniae* резистентности к препаратам пенициллинового ряда, а также к цефалоспорином связывают со снижением аффинности пенициллин-связывающих белков (ПСБ) – ферментов (трансгликозилазы и транспептидазы). Различают шесть ПСБ: ПСБ с высокой молекулярной массой класса А (НМW class А – РВР1а, РВР1b и РВР2а), с высокой молекулярной массой класса В (НМW class В – РВР2х и РВР2b) и с низкой молекулярной массой (LMW РВРР3). Все перечисленные ПСБ имеют в своей структуре N-концевой пенициллин-связывающий домен, мутации в котором вы-

зывают снижение аффинности ПСБ к бета-лактамам и повышению их минимальных подавляющих концентраций (МПК) [12]. Наиболее выраженное снижение чувствительности клинических изолятов к бета-лактамам ассоциируется с мутационными изменениями *RBP1a*, *RBP2x* и *RBP2b*, кодирующихся соответствующими генами: *pbp1a*, *pbp2x* и *pbp2b* [12, 14]. У пенициллин-устойчивых (ПУ) или пенициллин-промежуточно-устойчивых (ППУ) штаммов *S. pneumoniae* имеется мозаичная структура генов *pbp1a*, *pbp2x* и/или *pbp2b*, которая является нормальной у пенициллин-чувствительных (ПЧ) изолятов. Наличие мутации в генах *pbp1a*, *pbp2x* свидетельствует не только о принадлежности штамма к ППУ, но и о его сниженной чувствительности к цефалоспорином третьего поколения [9]. У большей части клинических изолятов пневмококков, относящихся к ПУ, в геноме присутствуют аллели указанных генов с мозаичной структурой, содержащие фрагменты соответствующих генов родственных видов рода *Streptococcus*, в частности, *Streptococcus mitis*, что свидетельствует о возможности межвидового переноса генетического материала [14]. Резистентность к макролидам, регистрируемая у *S. pneumoniae*, обусловлена наличием в геноме островков *ermA*, *ermB*, *mefA*, а также мутациями в генах, кодирующих рибосомальные белки L4 и L22, а также в A2058 и A2059 домена V консервативного региона 23S rRNA [3, 7, 8, 12].

Цель: молекулярно-генетическая, фенотипическая и филогенетическая характеристика штаммов *S. pneumoniae*, выделенных от больных менингитами и от носителей.

Материалы и методы исследования. Исследовали 30 изолятов *S. pneumoniae* (16 изолятов были выделены у больных бактериальным менингитом из спинномозговой жидкости (СМЖ), 9 изолятов – у носителей из носоглотки, 5 штаммов взяты из музейной коллекции ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора). Контролями в проведении бактериологического теста на чувствительность к оптохину и теста на растворимость в желчи служили штаммы *S. pneumoniae* ATCC 49619 и *S. mitis* ATCC 49456.

Определение чувствительности изолятов к оптохину и тест на растворимость в присутствии солей желчных кислот, определение их серогрупп и серотипов, выделение ДНК для молекулярно-генетических исследований, выявление в составе генома генов факторов вирулентности, проведение типирования пневмококков, МЛСТ-анализ *S. pneumoniae* проводили согласно ранее описанной методологии [1].

Для определения чувствительности пневмококка к бета-лактамам проводили «скрининг» диско-диффузионным методом с дисками, содержащими 1 мкг оксациллина, а к эритромицину использовали аналогичный тест с дисками, содержащими 15 мкг эритромицина. Диаметры зон задержки роста измеряли с помощью линейки. Полученные результаты интерпретировали согласно международному стандарту CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA) [6]. Для обнаружения трех генов ПСБ, генов *mefA* и *ermB* использовали праймеры и пробы, разработанные K. Ubukato и соавторами [13]. При наличии детекции всех трех генов ПСБ (*pbp1a*; *pbp2x* и *pbp2b*) штаммы считались генетически пенициллин-чувствительными (гПЧ); при отсутствии детекции всех трех генов штаммы считались генетически пенициллин-устойчивыми штаммами (гПУ); при отсутствии детекции одного или двух генов, из указанных, штаммы считались генетически пенициллин-промежуточно устойчивыми (гППУ). Наличие гена *mefA* и/или *ermB* свидетельствовало о генетической резистентности штаммов к макролидам [13].

Обработку полученных данных секвенирования проводили с использованием программы Sequence Output доступной на странице интернет-проекта Multi Locus Sequence Typing (MLST). Для построения филогенетического дерева использовался метод присоединения соседей (NJ) [11]. Построение дендеграммы осуществлялось с помощью программы MEGA5. Дополнительно проводился eBURST-анализ, позволяющий определить взаимоисключающие группы родственных генотипов в популяции и идентифицировать основателя группы генотипов.

Результаты исследования и их обсуждение. При культивировании изолятов на кровяном агаре наблюдался характерный *S. pneumoniae* рост в виде мелких, серых, плоских колоний с вдавленной центральной частью, окруженных характерной зоной α -гемолиза зеленого цвета. При окрашивании культур по Граму регистрировали грамположительные ланцетовидные диплококки, одиночные кокки или кокки в виде коротких цепочек.

Определение чувствительности к оптохину позволило предположительно идентифицировать 22 изолята из 23 как вид *S. pneumoniae* (табл. 1). Один изолят был устойчив к оптохину при зоне задержки роста < 14 мм. Зона задержки роста положительного контроля *S. pneumoniae* ATCC 49619 превышала 14 мм. Зона задержки роста у отрицательного контроля *S. mitis* ATCC 49456 равнялась 6 мм (диаметр диска). Мутность в пробирках с дезоксихолатом натрия исчезала в течение 10 мин у

всех 23 изолятов, что указывало на принадлежность всех изолятов к виду *S. pneumoniae*. В пробирке с суспензией культуры штамма *S. pneumoniae* ATCC 49619 (положительный контроль) наблюдалось исчезновение мутности, а в пробирке с суспензией штамма *S. mitis* ATCC 49456 (отрицательный контроль) мутность сохранялась. По результатам серотипирования/группирования шести изолятов *S. pneumoniae* принадлежали к группе 6 (6А/6В/6С), из них 3 изолята из СМЖ (серотипа 6А), 3 изолята из носоглотки (один серотипа 6А и два – 6В), 7 изолятов серотипа 19F (3 – из носоглотки, 4 – из СМЖ), 2 изолята серотипа 9N и 2 – серотипов 14 и 17F (по одному из СМЖ и носоглотки), 2 изолята серотипов 18С и 4 (из СМЖ). Музейные штаммы *S. pneumoniae* относились к серотипам 1, 4, 17F, 14 и 19F. Результаты молекулярно-генетического типирования изолятов *S. pneumoniae* с помощью мультиплексных ПЦР (полимеразная цепная реакция) были полностью сопоставимы с результатами типирования с применением классических методов. ПЦР-амплификация эпитопов генов пневмолизина (*ply*), аутолизина (*lytA*), поверхностного клеточного адгезина А (*psaA*) и полисахарида капсулы (*cpsA*) выявила один изолят отрицательный по *ply* (7515-серотип 6В) и один изолят отрицательный по *psaA* (19426-серотип 14). Отрицательные результаты ПЦР, вероятно, свидетельствуют либо об отсутствии указанных эпитопов у данных изолятов, либо о наличии мутационных изменений в эпитопах, на участки которых ориентированы используемые в реакции олигонуклеотидные праймеры [14].

Таблица 1

Фенотипическая и молекулярно-генетическая характеристика изолятов *S. pneumoniae*

П/н	Штамм	Место выделения	Серотип		Оптические	Соли желчных кислот	Гены патогенности			
			ПЦР	Серотипирование			<i>ply</i>	<i>lytA</i>	<i>psaA</i>	<i>cpsA</i>
1	794/1	носоглотка	19F	19F	+	+				
2	55/1	носоглотка	6A/6B/6C	6B	+	+	+	+	+	+
3	264	носоглотка	17F	17F	+	+	+	+	+	+
4	48/4	носоглотка	9N/9L	9N	+	+	+	+	+	+
5	7515	носоглотка	6A/6B/6C	6B	-	+	-	+	+	+
6	20336	носоглотка	6A/6B/6C	6A	+	+	+	+	+	+
7	19426	носоглотка	14	14	+	+	+	+	-	+
8	8997	носоглотка	19F	19F	+	+	+	+	+	+
9	9804	носоглотка	19F	19F	+	+	+	+	+	+
10	10	СМЖ	17F	17F	+	+	+	+	+	+
11	1934	СМЖ	19F	19F	+	+	+	+	+	+
12	118	СМЖ	18A/B/C/F	18C	+	+	+	+	+	+
13	143	СМЖ	9N/9L	9L	+	+	+	+	+	+
14	12.28	СМЖ	19F	19F	+	+	+	+	+	+
15	12.26	СМЖ	4	4	+	+	+	+	+	+
16	12.29	СМЖ	14	14	+	+	+	+	+	+
17	12.23	СМЖ	6A/6B/6C	6A	+	+	+	+	+	+
18	12.21	СМЖ	6A/6B/6C	6A	+	+	+	+	+	+
19	12.19	СМЖ	4	4	+	+	+	+	+	+
20	12.24	СМЖ	7B	7B	+	+	+	+	+	+
21	12.27	СМЖ	20	20	+	+	+	+	+	+
22	97	СМЖ	1	1	+	+	+	+	+	+
23	140	СМЖ	6A/B/C	6A	+	+	+	+	+	+
24	69	СМЖ	19F	19F	+	+	+	+	+	+
25	72	СМЖ	19F	19F	+	+	+	+	+	+
26	ST 1	музей	1	1	+	+	+	+	+	+
27	ST 4	музей	4	4	+	+	+	+	+	+
28	ST 17F	музей	17F	17F	+	+	+	+	+	+
29	ST 14	музей	14	14	+	+	+	+	+	+
30	ST 19F	музей	19F	19F	+	+	+	+	+	+

Примечания: СМЖ – спинномозговая жидкость; *ply* – ген пневмолизина; *lytA* – ген аутолизина; *psaA* – ген поверхностного пневмококкового адгезина А; *cpsA* – ген полисахарида капсулы; ПЦР – полимеразная цепная реакция

По результатам определения генетической пенициллин-устойчивости было определено, что 4 штамма являются гПУ, при этом 3 штамма были выделены из носоглотки, а 1 штамм был выделен из СМЖ (табл. 2). Эти штаммы также являлись позитивными по *mefA* и *ermB*. Одновременное наличие генов *ermB* и *mefA* приводит к перекрестной резистентности к макролидам, линкозамидам и стрептограминам В (MLSb – фенотип) [8, 10]. К гППР относились 7 штаммов: 3 штамма были негативны по *pbp1a* + *pbp2x* (выделены из СМЖ), 4 штамма были негативны по *pbp2x* (2 штамма были выделены из СМЖ, а 2 штамма были взяты из коллекции). Однако 3 штамма (12.24, St 1, St 14), негативные по *pbp2x*, оказались чувствительными при исследовании *in vitro* к оксацилину. Возможно, наличие мутации в этом гене не всегда определяет устойчивость к антибиотикам пенициллинового ряда. Все штаммы, охарактеризованные как генетически резистентные к макролидам, оказались устойчивы к эритромицину при проведении оценки чувствительности стандартным дискодиффузионным методом и относились к серотипам 6А, 14 и 19 F, наиболее ассоциированным с антибиотикоустойчивостью. Следовательно, среди исследованных изолятов нет широкого распространения пенициллин-устойчивых штаммов, так как они составляют 13 % от их общего числа. Более распространенными являются изоляты с промежуточной пенициллин-устойчивостью, их доля составляет 23 %.

Таблица 2

**Определение серогрупп/серотипов, секвенс-типов
и антибиотикоустойчивости изолятов *S. pneumoniae***

Штамм	Место выделения	Серотип	Секвенс-тип	Чувствительность к пенициллинам		Чувствительность к макролидам	
				Генетическая чувствительность	Диски с оксацилином (ДДМ)	Генетическая резистентность	Диски с эритромицином (ДДМ)
1	2	3	4	5	6	7	8
794/1	носоглотка	19F	423	гПЧ	Ч	Ч	Ч
55/1	носоглотка	6A/6B/6C	490	гПЧ	Ч	Ч	Ч
264	носоглотка	17F	7196	гПЧ	Ч	Ч	Ч
48/4	носоглотка	9N	3104	гПЧ	Ч	Ч	Ч
7515	носоглотка	6B	146	гПЧ	Ч	Ч	Ч
20336	носоглотка	6A	473	гПУ (не выявлены <i>pbp1a-pbp2x-pbp2b</i>)	У	У (выявлены <i>ermB+mefA</i>)	У
19426	носоглотка	14	1227	гПУ (не выявлены <i>pbp1a-pbp2x-pbp2b</i>)	У	У (выявлены <i>ermB+mefA</i>)	У
8997	носоглотка	19F	423	гПЧ	Ч	Ч	Ч
9804	носоглотка	19F	320	гПУ (не выявлены <i>pbp1a-pbp2x-pbp2b</i>)	У	У (выявлены <i>ermB+mefA</i>)	У
10	СМЖ	17F	4841	гППУ (не выявлены <i>pbp1a-pbp2x</i>)	У	Ч	Ч
1934	СМЖ	19F	320	гПУ (не выявлены <i>pbp1a-pbp2x-pbp2b</i>)	У	У (выявлены <i>ermB+mefA</i>)	У
118	СМЖ	18C	3750	гПЧ	Ч	Ч	Ч
143	СМЖ	9L	517	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.28	СМЖ	19F	239	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.26	СМЖ	4	246	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.29	СМЖ	14	2436	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.23	СМЖ	6A	473	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.21	СМЖ	6A	473	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.19	СМЖ	4	246	гПЧ	Ч	Ч	Ч
12.24	СМЖ	7B	1176	гППУ (не выявлены <i>pbp2x</i>)	Ч	Ч	Ч
12.27	СМЖ	20	235	гПЧ	Ч	Ч	Ч
97	СМЖ	1	2779	гПЧ	Ч	Ч	Ч

1	2	3	4	5	6	7	8
140	СМЖ	6А	473	гППУ (не выявлены rbp2x)	У	Ч	Ч
69	СМЖ	19F	230	гППУ (не выявлены rbp1a-rbp2x)	У	Ч	Ч
72	СМЖ	19F	230	гППУ (не выявлены rbp1a-rbp2x)	У	Ч	Ч
ST 1	музей	1	5633	гППУ (не выявлены rbp2x)	Ч	Ч	Ч
ST 4	музей	4	244	гПЧ	Ч	Ч	Ч
ST 17F	музей	17F	392	гПЧ	Ч	Ч	Ч
ST 14	музей	14	124	гППУ (не выявлены rbp2x)	Ч	Ч	Ч
ST 19F	музей	19F	5661	гПЧ	Ч	Ч	Ч

Примечания: СМЖ – спинномозговая жидкость; гПЧ – генетическая пенициллин-чувствительность; гПУ – генетическая пенициллин-устойчивость; гППЧ – генетическая пенициллин-промежуточная устойчивость; ДДМ – диско-диффузионный метод; СТ – секвенс-тип; Ч – чувствительный; П – промежуточно устойчивый; У – устойчивый

В результате проведенного МЛСТ участков семи генов «домашнего хозяйства» *agoE*, *gdh*, *gki*, *gscP*, *spi*, *xpt* и *ddl* исследуемых изолятов *S. pneumoniae* были сформированы аллельные профили и определены СТ по каждому профилю (табл. 2). Для 30 изолятов были определены 23 СТ. На основании различий аллельных профилей полученных СТ была построена дендрограмма для исследуемых изолятов с использованием метода связывания ближайших соседей (NJ), отображающая истинное эволюционное расстояние между штаммами (рис.). Все 30 изолятов *S. pneumoniae* являлись близкородственными и составляли единую дендрограмму. Внутри данной дендрограммы изоляты были распределены на 5 кластеров. За исключением кластера III, во все другие кластеры входили как ПУ штаммы, так и ПЧ штаммы. Кластер I являлся самым многочисленным ($n = 10$), его можно было охарактеризовать как разнородный, в который входили штаммы 12.23, 12.21 из СМЖ, а также пенициллин и макролидоустойчивый изолят 20336 из носоглотки, которые были отнесены к единому серотипу 6А и единому СТ 473. Также к данному кластеру относились изолят 12.24 из СМЖ (СТ 1176) и музейный штамм ST 1 (СТ 5633), которые были охарактеризованы как ППУ. Изоляты из носоглотки 794/1 и 8997 (СТ 423) и изоляты из СМЖ 12.28 (СТ 239), 12.24 (СТ 1176), 97 (СТ 2779) были отнесены к ПУ. Кластер III был характерен тем, что в него входили изоляты как из СМЖ, так и из носоглотки с различной степенью пенициллин-устойчивости. Изолят 1934 из СМЖ и штамм 9804 из носоглотки, относящиеся к единому серотипу 19F и СТ 320, были охарактеризованы как ПУ и макролидоустойчивые штаммы, а изоляты 69 и 72 из СМЖ, относящиеся к СТ 230, и штамм 10 (СТ 4841) являлись ППУ. Следует отметить, что кластер III имел общий узел как с кластером I, так и кластером II, в который входили штаммы 4-го серотипа из СМЖ – 12.26, 12.19 (СТ 246) и ST4 (СТ 244), для которых была характерна ПЧ. Кластер V был расположен на отдельной ветви, что свидетельствует о его эволюционном расхождении с другими кластерами. В данный кластер входили как штамм из СМЖ 12.27 (СТ 235), так и изолят из носоглотки 19426 (СТ 1227), который являлся ПУ и макролидоустойчивым, а также и ПЧ штамм 7515 (СТ 146). Дополнительное проведение анализа аллельного профиля СТ в алгоритме eBURST позволило сформировать 2 клональных комплекса. В первый клональный комплекс входили СТ 31044 (штамм 48/4 из носоглотки) и СТ 517 (штамм 143 из СМЖ). Во второй клональный комплекс были включены СТ 246 (штаммы 12.26 и 12.29 из СМЖ) и СТ 244 (музейный штамм ST 4). При анализе базы данных MLST и ранее полученных СТ в сравнении с выявленными СТ *S. pneumoniae* установлено, что в России ранее встречались только 7 СТ из идентифицированных (423, 3104, 4841, 2724, 2729, 230 и 239 СТ), причем 3 из них (2724, 3104 и 4841) регистрировались только в России (табл. 3). СТ 7196 серотипа 35С был выявлен ранее только в Дании, СТ 1227 серотипа 14 – в Швейцарии, СТ 3750 серотипа 20 – в Египте и СТ 2436 серотипа 14 – в Великобритании. Встречаемость других СТ представлена повсеместно в разных странах мира как СТ разных серотипов, так и СТ определенного серотипа при различных патологиях дыхательных путей, менингитах, бактериемиях, заболеваниях глаз и ушей. Часть выявленных СТ (490, 146, 7196, 473, 1227, 1176, 235, 320, 3750, 517, 246 и 2436) ранее не были зарегистрированы в России.

Данные о встречаемости выявленных секвенс-типов *S. pneumoniae* в странах мира

№ изолята	Серотип изолята	Секвенс-тип изолята	Встречаемость в странах мира		
			Страна	Серотип	Место выделения
1	2	3	4	5	6
794/1 и 8997	19F	423	Польша	19F	носоглотка, СМЖ
			Чехия	19F	СМЖ, кровь, носоглотка
				9N	кровь
			Германия	19F	мокрота, кровь
				19A	кровь
			Великобритания	19F	носоглотка
Россия	19F	СМЖ, носоглотка			
55/1	6A/6B/6C	490	Германия	6A	кровь, носоглотка, плевра, мокрота
			Греция		носоглотка, ухо
			Польша		СМЖ, носоглотка, кровь
			Финляндия		носоглотка, ухо
			Болгария		носоглотка
			Гренландия		носоглотка
			США		кровь
Исландия	6B	не установлено			
264	17F	7196	Дания	35C	не установлено
48/4	9N/9L	3104	Россия	9N	носоглотка
7515		146	США	6B	ухо, кровь, носоглотка
			Чехия		кровь, легочный аспират
			Новая Зеландия		кровь
			Исландия		кровь
			Германия		носоглотка
			Великобритания		СМЖ
20336, 12.23 12.21 140	6B/6A	473	Австралия	6A, 6B	кровь, СМЖ
			Великобритания	6A	носоглотка
			Греция		носоглотка
			Венгрия		плевра
			Италия		носоглотка, СМЖ
			Индия		не установлено
			США	6B, 6C, 19A	ухо, кровь, носоглотка
			Германия	6A, 15B, 10A, 23F	кровь
Литва	6B	не установлено			
19426	14	1227	Швеция	14	носоглотка
9804 и 1934	19F	320	Австралия	19F	кровь
			Гонконг		мокрота
			Корея		кровь
			Польша		глаз, мокрота, СМЖ
			Германия	19F, 19A	мокрота, среднее ухо, плевральная жидкость, аспират трахеи, кровь
			Китай	19A	мокрота
			Южная Корея		ухо, аспират из трахеи, мокрота, зев, кровь
			США		носоглотка, легкое, перитонеальный аспират
			Китай		носоглотка, мокрота, глаз, СМЖ
			Венесуэла		носоглотка
			Италия		кровь, носоглотка
			Испания		ухо, глаз, кровь, СМЖ, плевральная жидкость, синовиальная жидкость
			Малайзия		кровь, плевральная жидкость, ухо
Греция	ухо, нос				

1	2	3	4	5	6
10	17F	4841	Россия	23F	мокрота
118	18C	3750	Египет	20	СМЖ
143	9L	517	Финляндия	9 N	носоглотка
			Германия		СМЖ
			Чехия		9V
12.28	19F	239	Великобритания	6	кровь
			Венгрия	9V	плевральный аспират
			Польша		СМЖ, мокрота
			Польша	20	СМЖ
			Россия	9V/9A	аспират околоносовых пазух
			Россия	22	СМЖ
Чехия	9V	кровь			
12.26	4	246	Великобритания	4	СМЖ
Франция			кровь		
Япония			кровь		
12.29	14	2436	Великобритания	14	кровь
12.24	7B	1176	США	12F	кровь
			Германия	7F	кровь
12.27	20	235	Испания	20	СМЖ
			Польша		
			Австрия		
97	1	2724	Россия	6	носоглотка
69 и 72	19F	230	Россия	19F	кровь

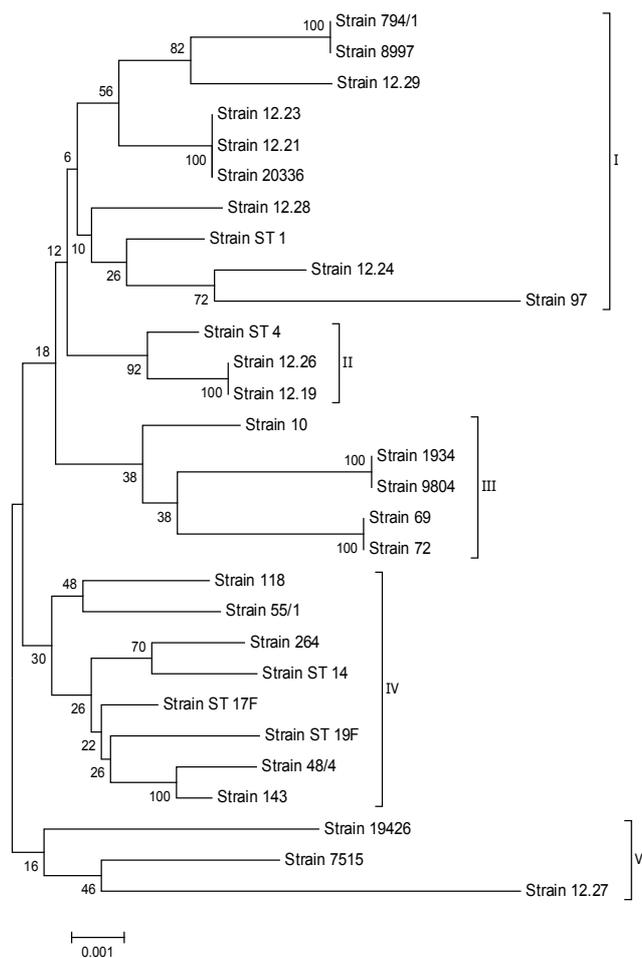


Рис. NJ дендрограмма попарных различий в аллельных профилях, с суммой длины ветви равной 0,07796872. Бустрэп анализ равен 100. Эволюционные расстояния были рассчитаны с использованием метода максимального правдоподобия

Заключение. Таким образом, МЛСТ-анализ выявил принадлежность изолятов к 22 секвенс-типам. Отнесение изолятов одного серотипа или серогруппы к разным СТ свидетельствует о происходящих мутационных изменениях внутри серотипа и, как следствие, об изменении аллельного профиля циркулирующих изолятов *S. pneumoniae*. Принадлежность изолятов *S. pneumoniae* к общей кластерной группе свидетельствует о тесной эволюционной связи между изолятами, полученными от больных с бактериальным менингитом и от носителей. Изоляты *S. pneumoniae*, вызывающие бактериальный гнойный менингит и встречающиеся у носителей, относились как к ранее определяемым СТ, циркулирующим на территории России, так и к ранее не зарегистрированным в России. Это свидетельствует о миграции штаммов определенных СТ с территориями других стран мира, в которых они встречаются. Обращает на себя внимание тот факт, что все 4 штамма *S. pneumoniae*, характеризующиеся перекрестной резистентностью к пенициллинам и макролидам, относятся к СТ, ранее не зарегистрированным на территории России. В силу того, что уровень резистентности пневмококков к бета-лактамам и другим антибиотикам определяется формированием и селекцией мутаций в генах с мозаичной структурой, а также экспансией резистентных клонов, необходим постоянный мониторинг их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Список литературы

1. Алешкин, В. А. Молекулярно-генетическая и филогенетическая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных менингитом и носителей / В. А. Алешкин, А. В. Караулов, В. В. Слободенюк, С. С. Афанасьев, Ю. Н. Урбан, Е. А. Воропаева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2013. – № 5. – С. 53–60.
2. Белошицкий, Г. В. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации / Г. В. Белошицкий, И. С. Королева, Н. И. Кошкина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 21. – С. 6–10.
3. Козлов, Р. С. Пневмококки : прошлое, настоящее и будущее / Р. С. Козлов. – Смоленск : Смоленская государственная медицинская академия. – 2005. – 128 с.
4. Костинов, М. П. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций и гриппа при аутоиммунных заболеваниях / М. П. Костинов, А. А. Тарасова. – М. : Издательско-полиграфическая группа «МДВ», 2009. – 250 с.
5. Balachandran, P. The autolytic enzyme Lyt A of *Streptococcus pneumoniae* is not responsible for realizing pneumolysin / P. Balachandran, S. K. Hollingshaed, J. C. Paton, D. E. Briles // J. Bacteriol. – 2001. – Vol. 183, № 10. – P. 3108–3116.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third Informational Supplement. (CLSI document M100–S23) – Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
7. Klugman, K. P. The successful clone : the vector of dissemination of resistance in *Streptococcus pneumoniae* / K. P. Klugman // Antimicrob Chemother. – 2002. – Vol. 50. – P. 1–5.
8. Leclercq, R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications / R. Leclercq // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34, № 4. – P. 482–492.
9. Leggiadro, R. J. Penicillin-nonsusceptible *Pneumococcus* / R. J. Leggiadro // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2000. – Vol. 14, № 2. – P. 123–127.
10. McGee, L. Serotype 19F multiresistant pneumococcal clone harbouring two erythromycin resistance determinants (*erm(B)* and *mef(A)*) in South Africa / L. McGee, K. P. Klugman, A. Wasas T. Capper, A. Brink // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol. 45, № 5. – P. 1595–1598.
11. Saitou, N. The neighbor-joining method : a new method for reconstructing phylogenetic trees / N. Saitou, M. Nei // Mol. Biol. Evol. – 1987 – Vol. 4, № 4. – P. 406–425.
12. Tuomanen, E. I. The *Pneumococcus* / E. I. Tuomanen, T. J. Mitchell, D. A. Morrison, B. G. Spratt. – Washington : D.C. ASM PRESS, 2004. – 427 p.
13. Ubukato, K. Application of the Real-Time PCR Method for genotypic identification of β -lactam resistance in isolates from invasive pneumococcal diseases / K. Ubukato, M. Morozum, N. Chiba // Microbial Drug Resistance. – 2011 – Vol. 10 – P. 1–8.
14. WHO MANUAL, 2ND EDITION. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* // WHO/IVB.11.09. – 2011.

References

1. Aleshkin V. A., Karaulov A. V., Slobodenyuk V. V., Afanasyev S. S., Urban Yu. N., Voropaeva E. A. Molecular-genetic and phylogenetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from meningitis patients and carriers. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2013, no. 5, pp. 53–60.

2. Beloshitsky G. V., Koroleva I. S., Koshkina N. I. Pnevmonokokkovye meningity v Rossijskoj Federacii [Pneumococcus meningitis in the Russian Federation]. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccinal Prevention], 2009. no. 21, pp. 6–10.
3. Kozlov, R. S. *Pnevmonokoki: proshloe, nastojashhee i budushhee* [Pneumococcus: past, present and future]. Smolensk, Smolensk State Medical Academy, 2005, 128 p.
4. Kostinov M. P. *Vakcinoprofilaktika pnevmonokokkovyh infekcij i gripa pri autoimunnyh zabolevanijah* [Vaccine prevention of pneumococcal infections and influenza for autoimmune diseases]. Moscow, Izdatel'sko-poligraficheskaja gruppa "MDV" [Publications and Printing group "MDV"], 2009, 250 p.
5. Balachandran P., Hollingshaed S. K., Paton J. C., Briles D. E. The autolytic enzyme Lyt A of *Streptococcus pneumoniae* is not responsible for realizing pneumolysin. *J. Bacteriol.*, 2001, vol. 183, no. 10, pp. 3108–3116.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third Informational Supplement. (CLSI document M100–S23). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013.
7. Klugman K. P. The successful clone: the vector of dissemination of resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Chemother*, 2002, vol. 50, pp. 1–5.
8. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin. Infect. Dis.*, 2002, – vol. 34, no. 4, pp. 482–492.
9. Leggiadro R. J. Penicillin-nonsusceptible *Pneumococcus*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000, vol. 14, no. 2, pp. 123–127.
10. McGee L., Klugman K. P., Wasas A., Capper T., Brink A. Serotype 19F multiresistant pneumococcal clone harbouring two erythromycin resistance determinants (*erm(B)* and *mef(A)*) in South Africa. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2001, vol. 45, no. 5, pp. 1595–1598.
11. Saitou N., Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evol.*, 1987, vol. 4, no. 4, pp. 406–425.
12. Tumanen E. I., Mitchel T. J., Morrison D. A., Spratt B. G. *The Pneumococcus*. Washington, D.C. ASM PRESS, 2004, 427 p.
13. Ubukato K., Morozum M., Chiba N. Application of the Real-Time PCR Method for genotypic identification of β -lactam resistance in isolates from invasive pneumococcal diseases. *Microbial Drug Resistance*, 2011, vol. 10, pp. 1–8.
14. WHO MANUAL, 2ND EDITION. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. WHO/IVB.11.09. 2011.

РЕЗЕРВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ЗАТРАТ НА АНТИБИОТИКОТЕРАПИЮ ОСТРОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Криштопа Борис Павлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры управления здравоохранением, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Украина, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9, тел.: (+38044) 205-49-46, e-mail: office@nmapo.edu.ua.

Горачук Виктория Валентиновна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры управления здравоохранением, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Украина, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, д. 9, тел.: (+38044) 205-49-90, e-mail: gorachuk@ukr.net.

Острая пневмония продолжает оставаться актуальной проблемой для детского здоровья, что в условиях ограничения бюджетного финансирования привлекает внимание к вопросу доступного и эффективного лечения данного заболевания. Результаты исследования, проведенного с целью выявления резервов оптимизации затрат на антибиотикотерапию острой внебольничной пневмонии у детей, засвидетельствовали, что лишь в 5,6 % случаев среднетяжелого течения заболевания в качестве стартовой терапии применялись бета-лактамы антибиотиков – полусинтетические пенициллины, в то время как потенциальная группа составила 50,8 % от всех исследуемых случаев. Врачи отдавали предпочтение препаратам цефалоспоринового ряда, что расценено в ряде случаев как не соответствующее клиническому протоколу и неадекватное клиническому состоянию более дорогостоящее лечение. По данным клинико-экономического анализа, из наиболее затратной группы препаратов А (81 % от общей суммы) на антибиотики-цефалоспорины израсходовано 67,3 % денежных средств. Из препаратов цефалоспоринового ряда третьего поколения наряду с экономически доступными – таксобидом, цефтриаксоном – назначались более дорогостоящие, но близкие по клинической эффективности средства – орзид, цефтазидим, цебанекс. Регулирование выбора врачей в направлении оптимизации затрат на лечение острой внебольничной пневмонии следует осуществлять путем непрерывного повышения их профессионального уровня, что входит в задачи руководителя учреждения здравоохранения.

Ключевые слова: острая внебольничная пневмония, антибиотикотерапия, клинико-экономический анализ, оптимизация затрат.

THE RESERVES OF OPTIMIZING THE COST OF ANTIBIOTIC THERAPY OF ACUTE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

Krishtopa Boris P., Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. Shupyk, 9 Dorogozhytska St., Kiev, 04112, Ukraine, tel: (+38044) 205-49-46, e-mail: office@nmapo.edu.ua.

Gorachuk Victoria V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P. Shupyk, 9 Dorogozhytska St., Kiev, 04112, Ukraine, tel: (+38044) 205-49-90, e-mail: gorachuk@ukr.net.

The acute pneumonia continues to be a current problem for children's health which in conditions of limited budget, draws attention to the question of affordable and effective treatment of the disease. The results of study to identify cost optimization reserves on antibiotic therapy of acute community-acquired pneumonia in children showed that only in 5.6 % of moderately severe disease as initial therapy beta-lactam antibiotics – semi-synthetic penicillins were used while the potential group amounted to 50.8 % of all investigated cases. Doctors preferred treatment with cephalosporin drugs which in some cases was considered as failing to meet the clinical protocol and inadequate to clinical condition and more expensive treatment. According to the clinical and economic analysis 67.3 % of money was spent on the most expensive drug group A (81 % of the total) for antibiotics cephalosporins. From the third-generation cephalosporins along with economically available – tax-o-bid and ceftriaxone – doctors prescribed more expensive but similar in clinical efficacy drugs such as orzid, ceftazidime, cebanex. The regulation of doctors' choice to optimize the cost of treatment of acute community-acquired pneumonia should be carried out by continuously improvement of their professional level. The heads of health care facility are in charge of this task.

Key words: acute community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, clinical and economic analysis, cost optimization.

Введение. В соответствии с данными экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), острая пневмония является главной причиной смертности детей во всем мире. Из ежегодно регистрируемых 155 млн случаев заболевания в детском возрасте пневмония уносит жизни примерно 1,4 млн детей в возрасте до 5 лет. В 2009 г. объявлен международный «Глобальный план действий по профилактике пневмонии и борьбе с ней», целью которого провозглашена активизация борьбы с этим заболеванием путем обеспечения, в частности, доступности для каждого больного ребенка антибиотикотерапии, необходимой для выздоровления. Однако только около 30 % детей с пневмонией получают необходимые антибиотики [15].

В 2012 г., по данным Министерства здравоохранения, в Украине зарегистрировано 66 623 случая заболеваний детей острой внебольничной пневмонией, что составило 8,36 эпизодов на 1 000 детского населения. В частности, в Черниговской области, учреждения здравоохранения которой избраны базой для настоящего исследования, показатель был одним из самых высоких в стране и составил 13,23 эпизодов на 1 000 детского населения.

Антибактериальная терапия пневмонии в украинской педиатрии, как и во многих странах мира, остается актуальной и сложной проблемой [18]. В условиях ограниченного финансирования национальной системы здравоохранения важным подходом к выбору лекарственных средств лечащими врачами становится использование не только клинически эффективных, но и экономически доступных препаратов, в соответствии с рекомендациями действующих протоколов медицинской помощи и формулярных списков, что является одним из условий обеспечения качества медицинской помощи [1, 6, 10, 14].

Вопросы антибактериального лечения острой пневмонии рассматривались в ряде работ [3, 7, 12, 19], однако целевых исследований, посвященных оценке рациональности затрат при острой внебольничной пневмонии у детей в условиях отечественного здравоохранения, в доступной литературе не найдено.

Цель: выявить резервы оптимизации затрат на антибиотикотерапию острой внебольничной пневмонии у детей путем исследования реальной клинической практики (на примере лечебных учреждений, оказывающих стационарную медицинскую помощь детям Черниговской области, Украина); представить общую характеристику групп использованных антибиотиков; определить соответствие спектра препаратов рекомендациям действующих нормативов – отечественного Протокола медицинской помощи детям с острой пневмонией и Государственного формуляра лекарственных средств с учетом международных рекомендаций на доказательной базе; оценить затраты на антибактериальное лечение и предложить способы их снижения.

Материалы и методы исследования. Ретроспективное исследование проводилось в Черниговской областной детской больнице (ЧОДБ), детских отделениях Нежинской, Прилукской и Черниговской Центральных районных больниц (далее ЦРБ) Черниговской области. Три районных учреждения из 22 в области отбирались методом многофакторной социально-гигиенической группировки районов и городов областного подчинения, чем обеспечивалась репрезентативность исследования на уровне территории.

В качестве материалов использованы медицинские карты с листами врачебных назначений стационарных больных в возрасте 0–18 лет, пролеченных по поводу острой внебольничной пневмонии в 2012 г. Первичная медицинская документация отбиралась методом случайного отбора в ЧОДБ и сплошным методом – в ЦРБ. Всего единицами наблюдения послужили 374 случая лечения детей: 35 случаев – в Нежинской ЦРБ, 17 эпизодов – в Прилукской ЦРБ, 82 случая – в Черниговской ЦРБ и 240 наблюдений из 601 случая госпитализации в ЧОДБ. Случаев повторной госпитализации не наблюдалось. Все дети выписаны с выздоровлением.

Информация о реальных закупочных ценах на лекарственные средства, приобретенные в 2012 г., получена из накладных бухгалтерий учреждений здравоохранения, избранных базой исследования.

В работе использованы методы статистического [9], сравнительного, клинико-экономического анализа [2, 4, 5, 8, 11, 13]. Для автоматизированной обработки информации использовалось программное обеспечение Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты статистического анализа позволили представить демографические характеристики пациентов: из общего количества детей насчитывалось: 193 (51,6 %) мальчика и 181 (48,4 %) девочка; средний возраст пациентов равнялся $5,3 \pm 4,4$ лет. Более половины пролеченных в стационаре составили дети – жители городских населенных пунктов области – 209 (55,9 %) человек.

Выявлено, что для лечения острой внебольничной пневмонии у детей врачами назначались антибиотики семи различных групп 16 Международных непатентованных наименований (МНН) и 36 торговых наименований (ТН), из которых наиболее часто использовались антибиотики группы цефалоспоринов, удельный вес назначений которых составил 52,9 % (рис. 1).

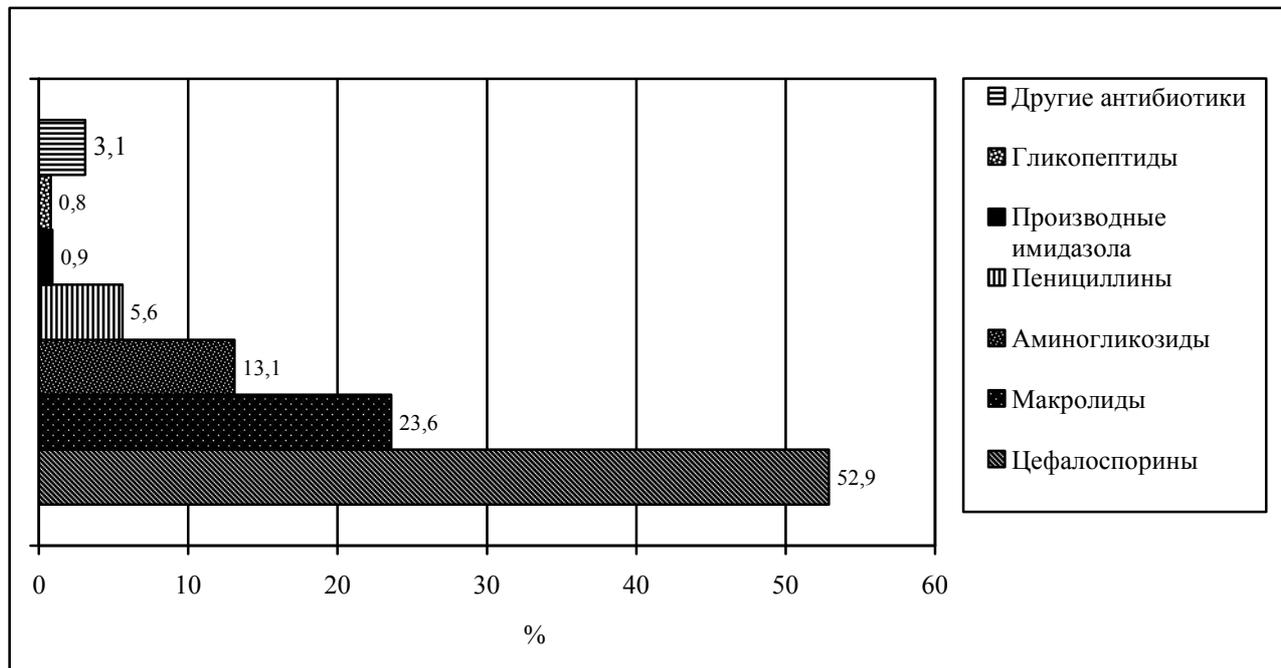


Рис. 1. Удельный вес групп антибиотиков, использованных для лечения острой внебольничной пневмонии у детей

Результаты сравнительного анализа засвидетельствовали, что все использованные препараты входили в перечень, рекомендованный Протоколом лечения острой пневмонии у детей, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Украины № 18 от 13.01.2005 г., и действующим выпуском Государственного формуляра лекарственных средств [16, 17].

Вместе с тем выявлены некоторые отклонения в назначениях врачей от положений действующего Протокола и современных международных принципов, которыми предусматривается дифференцированное использование антибиотиков в зависимости от тяжести течения заболевания [19]. Детям в состоянии средней тяжести рекомендуется начинать антибактериальную терапию с бета-лактамов антибиотиков – полусинтетических пенициллинов, но по результатам анализа медицинских карт пациентов выявлено, что указанные рекомендации применялись лишь в 34 (5,6 %) случаях госпитализаций. В то же время потенциальную группу, которой в качестве стартовой терапии могли быть назначены указанные препараты, составляли все случаи госпитализаций детей, лечившихся в детских отделениях ЦРБ (134 (35,8 %) ребенка), и 36 (15,0 ± 2,3 % от всей выборки) пациентов ЧОДБ. Критерием распределения детей в данную группу служили средняя тяжесть состояния, сроки от начала заболевания – первые 3 дня и отсутствие антибактериального лечения на предыдущих этапах медицинской помощи.

Таким образом, число случаев заболеваний, при которых была показана менее агрессивная антибиотикотерапия, составило в целом 50,8 % случаев против 5,6 %, наблюдавшихся в реальной клинической практике.

Результаты частотного анализа применения отдельных препаратов позволили сделать выводы о врачебных предпочтениях в выборе антибиотиков для достижения клинического эффекта: лидирующие позиции занимали таксобид (85 (13,9 %) наблюдений), амикацина сульфат (80 (13,1 %) эпизодов), азитросандоз (73 (11,9 %) случаев), фортум (57 (9,3 %) наблюдений), цефтриаксон (51 (8,3 %) случаев). Таким образом, 3 из 5 препаратов-лидеров по частоте назначений относились к группе цефалоспориновых антибиотиков.

Экономическая оценка лекарственной терапии проводилась с использованием метода ABC-анализа как составляющей клинико-экономического анализа. Лекарственные препараты распределя-

лись на три группы: группу А – наиболее затратные, на которые израсходовано 80 % ассигнований, группу В – препараты, на которые истрчено 15 % денежных средств, и группу С – препараты, на которые истрчено 5 % общей суммы затрат. Результаты представлены в табл.

Таблица

Результаты ABC-анализа антибиотиков, использованных для лечения острой внебольничной пневмонии у детей

Группы	Число препаратов в группе	Удельный вес в группе (%)	Сумма (грн.)	Удельный вес в группе (%)
А	12	33,3	74 388,08	81,0
В	8	22,2	13 637,83	14,9
С	16	44,5	3 780,47	4,1
Всего	36	100,0	91 806,58	100,0

В группу наиболее затратных антибиотиков – группу А – вошли 12 препаратов: фортум (общая сумма затрат – 16 530,0 грн.), таксобид (9 044,0 грн.), цефограм (8 341,0 грн.), амикацина сульфат (7 270,4 грн.), ванкомицин (7 121,1 грн.), азитросандоз (6 198,21 грн.), орзид (3 996,0 грн.), амписульбин (3 715,2 грн.), цефтриаксон (3 382,32 грн.), цефепим (3 200,0 грн.), цефтазидим (2 856,0 грн.), цебанекс (2 734,05 грн.). Выявлено, что наибольшая сумма денежных средств в данной группе истрчена на антибиотики цефалоспоринового ряда (50 083,37 грн., или 67,3% от суммы затрат на группу А). Таким образом, назначение антибиотиков цефалоспоринового ряда, применяемых наиболее часто и не соответствующее в ряде случаев клиническим показаниям, оказалось и наиболее затратным.

Результаты совмещения данных частотного анализа и анализа затрат на антибиотики группы А позволили утверждать, что значительные денежные суммы расходовались как на массовые и сравнительно недорогие (таксобид, амикацина сульфат, азитросандоз, цефтриаксон), так и на гораздо реже применяющиеся, но дорогостоящие препараты (орзид, ванкомицин, цефепим, цефтазидим, цебанекс) (рис. 2).

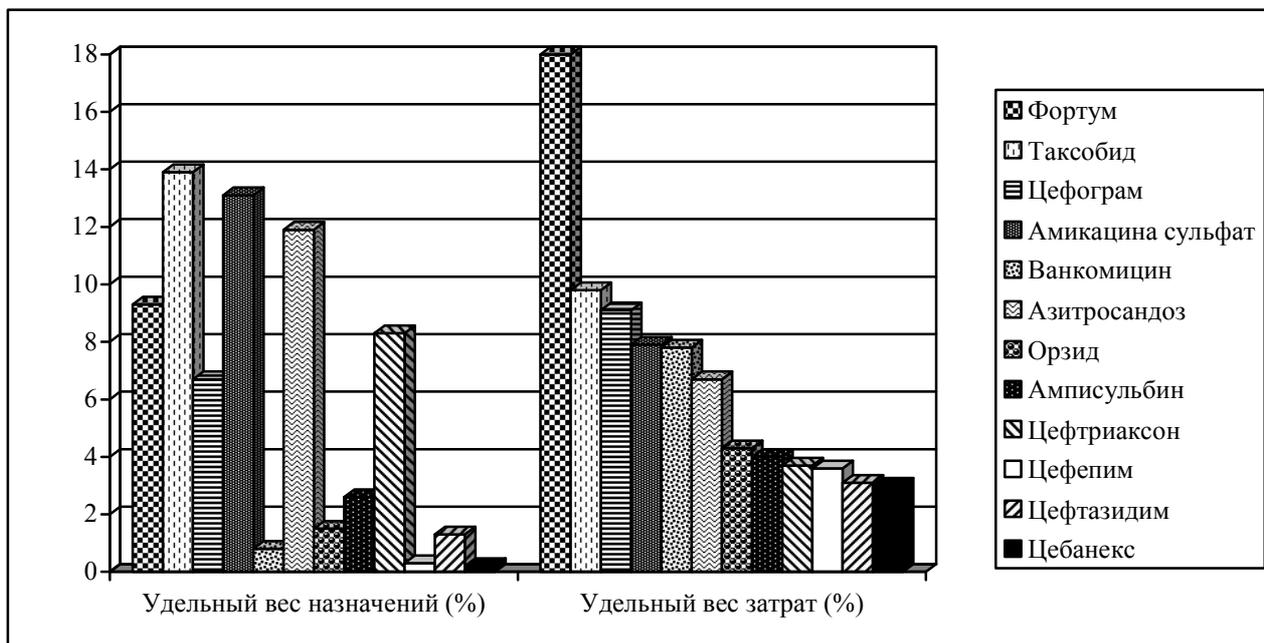


Рис. 2. Результаты частотного анализа и анализа затрат на антибиотики группы А для лечения острой внебольничной пневмонии у детей

Назначаемая группа антибиотиков-цефалоспоринов одного – третьего – поколения содержала как менее (таксобид, цефтриаксон), так и более дорогие (орзид, цефтазидим, цебанекс) препараты, что указывает на возможность выбора врачами препаратов из одной фармакотерапевтической группы, близких по клинической эффективности, но менее затратных.

Выводы.

1. Полученные в ходе исследования результаты позволили констатировать, что препаратами выбора врачей при назначении антибактериальной терапии острой внебольничной пневмонии у детей являлись антибиотики цефалоспоринового ряда.

2. Бета-лактамы антибиотики – полусинтетические пенициллины, в соответствии с рекомендациями действующих отечественных нормативных документов и международных руководств, применялись лишь в 5,6 % всех исследуемых случаев госпитализации по критериям тяжести клинического состояния, сроков заболевания и предшествующего госпитализации лечения, в то время как потенциальная группа таких пациентов составила 50,8 % случаев.

3. Данные клинико-экономического анализа засвидетельствовали, что расходы на антибиотики цефалоспоринового ряда составили преимущественный объем средств – 67,3 % – в сумме затрат на наиболее дорогостоящую группу А из всех рассматриваемых – А, В и С – групп препаратов.

4. Из препаратов третьего поколения цефалоспоринового ряда наряду с экономически доступными – таксобидом, цефтриаксоном – назначались более дорогостоящие, но близкие по клинической эффективности средства – орзид, цефтазидим, цебанекс.

5. Резервы оптимизации затрат на антибактериальное лечение острой внебольничной пневмонии у детей состоят в правильном выборе врачами препаратов с учетом рекомендаций отечественных нормативных документов и международных клинических руководств, а также клинического состояния пациента и действующих цен на лекарственные средства.

6. Регулирование выбора врачей в направлении оптимизации затрат на лечение острой внебольничной пневмонии у детей следует осуществлять путем непрерывного повышения их профессионального уровня, что входит в задачи руководителя учреждения здравоохранения.

Список литературы

1. Азизова, Б. Г. Отношение руководителей здравоохранения к проблемам управления качеством медицинской помощи / Б. Г. Азизова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2009. – № 4. – С. 38–42.

2. Арустамян, Г. Н. Клинико-экономический анализ и его роль в управлении качеством медицинской помощи / Г. Н. Арустамян // Государственное управление. Электронный вестник. – Декабрь 2011. – Вып. № 29. – С. 1–13.

3. Боярська, Л. М. Побічні ефекти антибіотиків групи цефалоспоринів при лікуванні дітей / Л. М. Боярська, Ю. В. Котлова, Н. В. Берлімова, О. І. Подліанова, Т. Є. Шумна, М. Л. Таврог // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 4. – С. 144–145.

4. Воробьев, П. А. Клинико-экономический анализ в медицинской организации / П. А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2004. – № 7. – С. 82–114.

5. Воробьев, П. А. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, А. С. Юрьев, М. В. Сура. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 404 с.

6. Вороненко, Ю. В. Проблеми забезпечення якості кадрових ресурсів системи охорони здоров'я України / Ю. В. Вороненко // Охорона здоров'я України. – 2008. – № 3. – С. 20–21.

7. Еругина, М. В. Пути решения проблем качества медицинской помощи больным внебольничной пневмонией в стационарах Саратовской области / М. В. Еругина, Т. Ю. Гроздова, В. А. Савинов, Г. Ю. Сазанова, Е. М. Долгова, Ю. Ф. Лоцманов, Ю. В. Ушаков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 368–372.

8. Єрмоленко, Т. І. Фармакоєкономічна складова сучасної охорони здоров'я / Т. І. Єрмоленко // Вісник фармації. – 2009. – № 4 (60). – С. 58–60.

9. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика. Учебное пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб. : Фолиант, 2006. – 432 с.

10. Клинический менеджмент / под ред. А. И. Вялкова, В. З. Кучеренко. – М. : Медицина, 2006. – 304 с.

11. Малаев, М. Г. Аудит закупок лекарственных средств для Московской области : 2008–2012 гг. / М. Г. Малаев // Качественная клиническая практика – 2013. – № 1. – С. 58–69.

12. Молчанова, О. В. Антибиотикотерапия нетяжелой внебольничной пневмонии в стационаре (клинико-экономический анализ) / О. В. Молчанова, С. Ш. Сулейманов, А. Б. Островский, Г. Д. Репина, Э. Л. Щенников // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2008. – № 4 (28). – С. 63–65.

13. Морозов, А. М. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально-профілактичному закладі (супровід формулярної системи) : методичні рекомендації / А. М. Морозов, Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко. – Харків : Національний фармацевтичний університет, 2012. – 58 с.

14. Оказание стационарной помощи детям. Руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний в условиях ограниченных ресурсов. – Копенгаген : Всемирная организация здравоохранения, 2006. – 378 с.
15. Пневмония. Информационный бюллетень ВОЗ № 331, Ноябрь 2012. – Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/index.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 12.08.2013.
16. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.01.2005 р. № 18 «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія». – Режим доступа: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050113_18.html, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. укр. – Дата обращения: 21.07.2013.
17. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.03. 2011 р. № 159 «Про затвердження третього випуску Державного формуляру лікарських засобів та забезпечення його доступності». – Режим доступа: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110329_159.html, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. укр. – Дата обращения: 21.07.2013.
18. Резолюція Учасників круглого столу по раціональній антибактеріальній терапії захворювань дитячого віку 24.02.2010 // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 21.
19. Collini, P. Community-acquired pneumonia: doctors do not follow national guidelines / P. Collini, M. Beadsworth, J. Anson, T. Neal, P. Burnham, P. Deegan, N. Beeching, A. Miller // *Postgrad. Med. J.* – 2007. – Vol. 83, № 982. – P. 552–555.
20. Harris, M. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 / M. Harris, J. Clark, N. Coote, P. Fletcher, A. Hamden, M. McKean, A. Thomson // *Thorax.* – 2011. – Vol. 66. – P. 1–23.

References

1. Azizova B. G. Otnoshenie rukovoditelej zdavoohranenija k problemam upravlenija kachestvom medicinskoj pomoshhi [The attitude of health care leaders to the problems of quality management of medical care]. *Problemy social'noj gigieny, zdavoohranenija i istorii mediciny* [Problems of Social Hygiene, health and medical history], 2009, no. 4, pp. 38–42.
2. Arustamjan G. N. Kliniko-jekonomicheskij analiz i ego rol' v upravlenii kachestvom medicinskoj pomoshhi [Clinical and economic analysis and its role in managing the quality of medical care]. *Gosudarstvennoe upravlenie. Jelektronnyj vestnik* [Public Management. E-journal], December, 2011, no. 29, pp. 1–13.
3. Bojars'ka, L. M. Kotlova Ju. V., Berlimova N. V., Podlianova O. I., Shumna T. Je., Tavrog M. L. Pobichni efekty antybiotyktiv grupy cefalosporyniv pry likuvanni ditej [Side effects of cephalosporin antibiotics in the treatment of children]. *Pediatrica, akusherstvo ta ginekologija* [Pediatrics, Obstetrics and Gynecology], 2007, no. 4, pp. 144–145.
4. Vorob'ev P. A. Kliniko-jekonomicheskij analiz v medicinskoj organizacii [Clinical and economic analysis in the medical organization]. *Problemy standartizacii v zdavoohranenii* [Problems of standardization in health care], 2004, no.7, pp. 82–114.
5. Vorob'ev P. A., Avksent'eva M. V., Jur'ev A. S., Sura M. V. *Kliniko-jekonomicheskij analiz* [Clinical and economic analysis]. Moscow, Newdiamed, 2008, 404 p.
6. Voronenko Yu. V. Problemy zabezpechennja jakosti kadrovih resursiv systemy ohorony zdorov'ja Ukrai'ny [Problems of quality workforce health system in Ukraine]. *Ohorona zdorov'ja Ukrai'ny* [Health care of Ukraine], 2008, no. 3, pp. 20–21.
7. Erugina M. V., Grozdova T. Ju., Savinov V. A., Sazanova G. Ju., Dolgova E. M., Locmanov Ju. F., Ushakov Ju. V. Puti reshenija problem kachestva medicinskoj pomoshhi bol'nym vnebol'nichnoj pnevmoniej v stacionarah Saratovskoj oblasti [Solutions to problems of quality medical care for patients with community-acquired pneumonia in hospitals of the Saratov region]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2011, vol. 7, no. 2, pp. 368–372.
8. Ermolenko T. I. Farmakoeconomichna skladova suchasnoї ohoroni zdorov'ja [Pharmacoeconomic component of modern health care]. *Visnik farmacii* [Journal of Pharmacy], 2009, no. 4 (60), pp. 58–60.
9. Zajcev V. M., Lifljandskij V. G., Marinkin V. I. *Prikladnaja medicinskaja statistika. Uchebnoe posobie* [Applied Medical Statistics. Textbook]. St. Petersburg, Folio, 2006, 432 p.
10. *Klinicheskij menedzhment* [Clinical management]. Ed. A. Vyalkov, V. Kucherenko. Moscow, Medicine, 2006, 304 p.
11. Malaev M. G. Audit zakupok lekarstvennyh sredstv dlja Moskovskoj oblasti: 2008-2012 gg. [Audit of procurement of drugs for the Moscow region: 2008-2012]. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika* [Good Clinical Practice], 2013, no. 1, pp. 58–69.
12. Molchanova O. V, Sulejmanov S. Sh., Ostrovskij A. B., Repina G. D., Shhennikov Je. L. Antibiotikoterapija netjazhelej vnebol'nichnoj pnevmonii v stacionare (kliniko-jekonomicheskij analiz) [Antibiotic treatment of non-severe community-acquired pneumonia in hospital (clinical and economic analysis)]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of Volgograd State Medical University], 2008, no. 4 (28), pp. 63–65.

13. Morozov A. M., Jakovleva L. V., Bezditzko N. V. *Ocinka klinichnoi ta ekonomichnoi docil'nosti vikoristannja likars'kih zasobiv u likuval'no-profilaktichnomu zakladi (suprovid formuljarnoi sistemi). Metodichni rekomendacii* [Evaluation of clinical and economic feasibility of the use of medicines in the health care setting (maintenance formulary system). Guidelines]. Kharkov: Publishing house of the National University of Pharmacy, 2012, 58 p.
14. *Okazanie stacionarnoj pomoshhi detjam. Rukovodstvo po vedeniju naibolee rasprostranennyh zabolevanij v uslovijah ogranichennyh resursov* [Provision of hospital care for children. Manual for the most common diseases in resource-limited settings]. Copenhagen, World Health Organization, 2006, 378 p.
15. *Pnevmonija. Informacionnyj bjulleten' VOZ № 331, Nojabr' 2012* [Pneumonia. WHO fact sheet № 331, November 2012]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/index.html> (accessed 12 August 2013).
16. *Nakaz Ministerstva ohorony zdorov'ja Ukrai'ny vid 13.01.2005 r. № 18 «Pro zatverdzhennja Protokoliv nadannja medychnoi' dopomogy ditjam za special'nistju «dytjacha pul'monologija»* [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 13.01.2005 № 18 «On approval of protocols of care to children in the specialty «child pulmonology»]. Available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050113_18.html (accessed 21 July 2013).
17. *Nakaz Ministerstva ohorony zdorov'ja Ukrai'ny vid 23.03. 2011 r. № 159 «Pro zatverdzhennja tret'ogo vypusku Derzhavnogo formuljaru likars'kyh zasobiv ta zabezpechennja jogo dostupnosti* [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 23.03. 2011 № 159 «On approval of the third issue of the State FORM medicines and ensure its accessibility»]. Available at: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110329_159.html (accessed 21 July 2013).
18. Rezoljucija Uchasnykiv kruglogo stolu po racional'nij antybakterial'nij terapii' zahvorjuvan' dytjachogo viku 24.02.2010 [Resolution discussion rational antibacterial therapy for childhood diseases 24.02.2010]. *Zdorov'ja Ukrai'ny* [Health of Ukraine], 2010, no. 1, p. 21.
19. Collini P, Beadsworth M, Anson J, Neal T, Burnham P, Deegan P, Beeching N, Miller A Community-acquired pneumonia: doctors do not follow national guidelines. *Postgrad. Med. J.*, 2007, vol. 83, no. 982, pp. 552–555.
20. Harris M., Clark J., Coote N., Fletcher P., Harnden A., McKean M., Thomson A. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*, 2011, vol. 66, pp. 1–23.

УДК 616.31-053.2(470.46)

© Ю.Е. Лыгина, 2014

АНАЛИЗ ОБРАЩАЕМОСТИ ДЕТЕЙ ЗА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ ПО АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Лыгина Юлия Евгеньевна, заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ АО «Детская стоматологическая поликлиника», г. Астрахань, Россия, 414000, г. Астрахань, пер. Театральный, д. 3, тел.: (8512) 51-42-31, e-mail: muz_gdsp@mail.ru; ассистент кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Проведено исследование обращаемости детского населения за экстренной стоматологической помощью за три года. При втором эпидемиологическом стоматологическом обследовании детского населения города Астрахани и Астраханской области выявлена высокая распространенность кариеса временных зубов у шестилетних детей и высокая распространенность кариеса постоянных зубов у пятнадцатилетних детей. Выявлено низкое содержание фтора в питьевой воде. Рассмотрена обращаемость детей и подростков в зависимости от возраста и отдаленности проживания от областного центра. Проведен анализ в соответствии с международной классификацией болезней.

Ключевые слова: *обращаемость, анализ, дети, экстренная стоматологическая помощь.*

THE ANALYSIS OF CHILDREN DENTAL CARE APPEALABILITY IN THE ASTRAKHAN REGION

Lygina Yuliya E., Deputy Chief Doctor, Children's dental clinic, 3 Teatralnyi LN., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 51-42-31, e-mail: muz_gdsp@mail.ru, assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

This paper deals with the results of a research of the appealability for children's emergency dental care in the last 3 years. The second epidemiological dental survey of children showed high prevalence of temporary teeth caries in

6-year old children and high prevalence of permanent teeth caries in 15-year old children in Astrakhan and the Astrakhan region. It revealed low fluoride concentration in drinking water. It studies the appealability of children and adolescents depending on age, distance from the regional center. The analysis was carried out according to International Classification of Diseases.

Key words: *appealability, analysis, children, emergency dental care.*

Введение. По данным переписи населения 2010 г., численность населения Астраханской области составила 1 010 700 человек, из них: 66,7 % городских жителей и 33,3 % – сельских; 53 % – женщин и 47 % – мужчин. Астраханская область представлена двенадцатью сельскими, г. Астрахань – четырьмя городскими районами. Обращаемость детского населения к стоматологам и зубным врачам за медицинской помощью по области в 2010 г. составила 242 130 человек, из них: 55,1 % – городские жители, 44,9 % – сельские; в 2011 г. – 242 694 человека, из них: 53,0 % – городские жители, 47,0 % – сельские. Общая стоматологическая заболеваемость, по данным обращаемости за медицинской помощью в 2010 г., на 1 000 населения составила 347 первичных посещений. В результате второго национального эпидемиологического стоматологического обследования населения Российской Федерации с использованием критериев ВОЗ [3, 8, 10] у детского населения города Астрахани и Астраханской области выявлено, что средний уровень распространенности кариеса временных зубов у шестилетних детей достаточно высок – 89,0 % [4]. К 6 годам наблюдается сочетанное поражение временных и постоянных зубов, в основном первых моляров [9, 10, 12, 13]. Фиссурный кариес чаще встречается в первые годы после прорезывания моляров [1, 9]. Средний уровень распространенности кариеса постоянных зубов у шестилетних детей низкий – 13,0 % [4]. Средний уровень распространенности кариеса постоянных зубов у двенадцатилетних детей средний – 77,0 %, а у пятнадцатилетних высокий – 86,0 % [4]. При эпидемиологическом стоматологическом обследовании были осмотрены дети двух городских районов (Кировского и Ленинского) и двух сельских (Красноярского и Наримановского). В результате анализа проб питьевой воды в городе Астрахани и Астраханской области выявлено, что содержание фторида составляет 0,156–0,204 мг/л [4]. Из факторов внешней среды, влияющих на стоматологический статус, следует особо выделить недостаточное содержание фтора [14, 15, 19] в питьевой воде, в норме в воде – от 0,8 до 1,2 мг/л [15].

По степени распространенности кариес занимает первое место среди всех видов болезней. В разных странах мира им поражено от 80 до 95 % всего населения [7, 10].

Цель: провести анализ обращаемости детского населения города Астрахани и Астраханской области в пункт экстренной стоматологической помощи.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ обращаемости детского населения города Астрахани и Астраханской области в пункт экстренной помощи отделения челюстно-лицевой хирургии (стоматологической) ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» за 3 года. Для получения данных использован показатель наглядности, применяемый для анализа однородных чисел. Эти величины представлены в динамике. Для вычисления показателей наглядности одна из сравниваемых величин принимается за 100 %, а остальные рассчитываются в процентном к ней отношении.

Результаты исследования и их обсуждение. Рассматривая обращаемость за экстренной стоматологической помощью детей и подростков, от периода новорожденности до 18 лет, выявили, что реже всего обращаются родители с детьми первого года жизни. Постепенно происходит увеличение количества обращений за медицинской помощью: в 2009 г. за медицинской помощью обратилось: шестилетних детей – 66 %, семилетних – 49,7 %; в 2010 г. шестилетних детей – 63,6 %, семилетних – 67,8 %. В 2011 г. за экстренной стоматологической помощью обратилось шестилетних детей – 86,0 %, семилетних – 77,6 % от общего количества обратившихся. Меньше всего обратилось родителей с детьми обозначенного возраста в 2009 г., а больше – в 2011 г.

Увеличение количества обращений за медицинской помощью детей старшего дошкольного возраста и младшего школьного возраста обусловлено анатомо-физиологическими особенностями детского организма. В этот период развития ребенка начинается прорезывание первых постоянных зубов и прикус из временного становится смешанным [6]. В определенной последовательности происходит замена временных зубов на постоянные [5, 6]. Одновременно усиленно развиваются и крепнут мышечная система и скелет, а также и структура костной ткани челюстей [6]. Этот период характеризуется увеличением заболеваемости кариесом [1, 6, 9, 13]. У ребенка меняется режим дня, он начинает ходить в школу. Возможно нарушение правильной гигиены полости рта, поскольку ребенок

не успевает тщательно и вовремя почистить зубы, перекусывает в школе, ест много вредных для зубов продуктов: конфеты, жевательный мармелад, чипсы, сухарики, шоколадки. Увеличивается вероятность травм зубов в результате участия в подвижных играх и посещения спортивных секций [2, 16]. Возможно формирование различных патологий прикуса [17, 18]. Вследствие увеличения нагрузки на иммунитет, связанной с постоянным контактом ребенка с большим количеством сверстников, посещения мест массового скопления людей (кинотеатры, музеи, бассейны), возрастает вероятность заболеваемости различными бактериальными и вирусными инфекциями. Инфекция способствует развитию заболеваний зубов и слизистой оболочки полости рта.

По мере смены временных зубов на постоянные обращаемость в пункт экстренной стоматологической помощи уменьшается. В 2009 г. меньше обратилось детей 1997 года рождения – 22,5 %, в 2010 г. – 1997 и 1996 года рождения – 21,4 %, в 2011 г. – 1996 года рождения – 20,2 %, а 1997 года – 21,4 %. С увеличением возраста растет и обращаемость за медицинской помощью, пик обращаемости приходится на подростков. Чаще всего в 2009 г. обращалось детей 1990 года рождения – 90,8 %, 1991 года рождения – 73,9 %; в 2010 г. обратилось детей 1991 года рождения – 95,3 %, 1992 года рождения – 69,4 %. В 2011 г. обратились за экстренной стоматологической помощью подростки 1992 года рождения – 100 %, 1993 года рождения – 55,5 %. Это объясняется периодом полового созревания (пубертатный период) который характеризуется выраженной перестройкой эндокринной системы, усиленным ростом. В этом периоде часто встречаются функциональные расстройства сердечно-сосудистой и нервной систем, неустойчивость вегетативной и эндокринной систем [6]. В период полового созревания развиваются гингивиты, а при отсутствии профилактических мероприятий, раннего выявления и систематического лечения – более глубокие поражения тканей пародонта [5, 9, 20]. Увеличение обращаемости объясняется также травматизмом челюстно-лицевой области [2, 16].

При анализе обращаемости детского населения города Астрахани и Астраханской области в пункт экстренной стоматологической помощи по Международной классификации болезней (МКБ-10) [11] выявлено, что наиболее частой причиной обращения детей и подростков является периапикальный абсцесс с полостью. Он составляет третью часть всех обращений.

Таблица

Доля наиболее распространенных стоматологических заболеваний, являющихся причиной обращения за экстренной стоматологической помощью за три года (2009–2011 гг.)

№	Код МКБ-10	Заболевание	Доля заболевания (%)			
			Годы			Средняя доля
			2009	2010	2011	
1	K04.6	Периапикальный абсцесс с полостью	34,2	31,2	26,3	30,3
2	S01.5	Открытая рана губы полости рта	17,7	15,7	19,1	17,6
3	K10.2	Воспалительные заболевания челюстей	16,5	15,6	16,4	16,2
4	K04.0	Пульпит	5,3	8,9	7,9	7,4
5	L04.0	Острый лимфаденит лица, головы и шеи	6,9	5,4	6,5	6,7

Открытая рана губы и полости рта – вторая травма по частоте обращений за медицинской помощью, она составляют пятую часть всех обращений. Воспалительные заболевания челюстей находятся на третьем месте, а пульпит на четвертом месте по частоте встречаемости среди причин обращения. На пятом месте находится острый лимфаденит лица, головы и шеи. Причины обращения за экстренной стоматологической помощью всех возрастных групп детей (Т.Ф. Виноградова, 1987) [2] выглядят следующим образом:

- 1) острая зубная боль (кариес, пульпит, периодонтит);
- 2) травма зубочелюстной системы (отлом коронки, отлом корня зуба, мелкие раны мягких тканей и т.д.);
- 3) прорезывание зубов (болезненность, затрудненное прорезывание);
- 4) воспалительные процессы зубочелюстной системы и др.

При анализе обращений детского населения города Астрахани и Астраханской области в пункт экстренной стоматологической помощи (ПЭСП) отделения челюстно-лицевой хирургии (стоматологической) ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» за 3 года выявлено, что чаще всего обращаются жители городских районов. На первом месте по обращаемости стоит Ленинский район г. Астрахани: 31,0 % обращений за 2009–2011 г. На втором месте находится Советский район – 25,2 %, на третьем месте стоит Кировский район – 22,8 %. Четвертое место отведено Трусовскому району – 21,0 %.

Из сельских районов больше всего детей и подростков обратилось из Приволжского района –

31,7 %. На втором месте по числу обращений стоит Наримановский район – 21,5 %, на третьем – Камызякский район – 13,5 %, на четвертом – Володарский район – 13,1 %, на пятом месте – Икрянинский район – 11,2 %. Меньше всего обращений зафиксировано от жителей других районов области. Это объясняется различной географической отдаленностью от областного центра. Иногородних детей и подростков обратилось 9 % от общего числа обращений.

Заключение. В результате анализа обращаемости детского населения города Астрахани и Астраханской области в пункт экстренной помощи выявлено, что наиболее частой причиной обращения детей и подростков по МКБ-10 являются: периапикальный абсцесс с полостью (K04.6), открытая рана губы и полости рта (S01.5), воспалительные заболевания челюстей (K10.2). Чаще всего за экстренной стоматологической помощью обращаются подростки. На первом месте по обращаемости за экстренной стоматологической помощью из городских районов находится Ленинский район, из сельских – Приволжский район. Полученные результаты указывают на высокую нуждаемость детского населения Астраханской области в стоматологической помощи и разработке профилактических программ для населения от 0 до 18 лет.

Список литературы

1. Бальчюнене, И. А. Морфологическое обоснование рациональной профилактики кариеса жевательных зубов / И. А. Бальчюнене, Б. К. Олишкявичене // *Стоматология*. – 1985. – № 5. – С. 64–65.
2. Виноградова, Т. Ф. Стоматология детского возраста / Т. Ф. Виноградова. – М. : Медицина, 1987. – 528 с.
3. Кузьмина, Э. М. Профилактика стоматологических заболеваний / Э. М. Кузьмина. – М. : Московский государственный медико-стоматологический университет, 2001. – 184 с.
4. Кузьмина, Э. М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э. М. Кузьмина. – М. : Московский государственный медико-стоматологический университет, 2009. – 236 с.
5. Курякина, Н. В. Терапевтическая стоматология детского возраста / Н. В. Курякина. – М. : Медицинская книга, 2004. – 744 с.
6. Леонтьев, В. К. Детская терапевтическая стоматология : национальное руководство / В. К. Леонтьев, Л. П. Кисельникова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 890 с.
7. Леонтьев, В. К. Социальная стоматология на современном этапе / В. К. Леонтьев, Ю.В. Шиленко // *Стоматология*. – 1999. – № 1. – С. 5–11.
8. Леус, П. А. Профилактическая коммунальная стоматология / П. А. Леус. – М. : Медицинская книга, 2008. – 444 с.
9. Лукиных, Л. М. Профилактика кариеса зубов и болезней пародонта / Л. М. Лукиных. – М. : Медицинская книга, 2003. – 196 с.
10. Максимовский, Ю. М. Основы профилактики стоматологических заболеваний / Ю. М. Максимовский, О. В. Сагина. – М. : Владос-пресс, 2005. – 206 с.
11. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). – Режим доступа: <http://mkb-10.com/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 20.12.2013.
12. Муравьянникова, Ж. Г. Стоматологические заболевания и их профилактика / Ж. Г. Муравьянникова Ростов-н/Д. : Феникс, 2007. – 446 с.
13. Пахомов, Г. И. Первичная профилактика в стоматологии / Г. И. Пахомов. – М. : Медицина, 1982. – 239 с.
14. Рыбаков, А. И. Вопросы патогенеза, патогенетической профилактики и терапии кариеса зубов на ранних стадиях. А. И. Рыбаков, А. В. Гранин – М. : Медицина, 1970. – 76 с.
15. Сунцов, В. Г. Стоматологическая профилактика у детей / В. Г. Сунцов, В. К. Леонтьев, В. А. Дистель, В. Д. Вагнер. – М. : Медицинская книга, 2001. – 342 с.
16. Супиев, Т. К. Травмы челюстно-лицевой области у детей / Т. К. Супиев, С. К. Зыкеева. – М. : МЕД-пресс-информ, 2003. – 102 с.
17. Трезубов, В. Н. Ортодонтия / В. Н. Трезубов, А. С. Щербаков, Р. А. Фадеев. – М. : Медицинская книга, 2005. – 146 с.
18. Хорошилкина, Ф. Я. Руководство по ортодонтии / Ф. Я. Хорошилкина. – М. : Медицина, 1999. – 800 с.
19. Царинский, М. М. Терапевтическая стоматология / М. М. Царинский. – Ростов-н/Д. : Феникс, 2008. – 508 с.
20. Яковлева, В. И. Диагностика, лечение и профилактика стоматологических заболеваний / В. И. Яковлева, Е. К. Трофимова, Т. П. Давидович, Г. П. Просверьяк. – Минск : Высшая школа, 1994. – 494 с.

References

1. Bal'chjunene I. A., Olishkjavichene B. K. Morfoloģičeskoe obosnovanie racional'noj profilaktiki kariesa zhevatel'nyh zubov [Morphological study of good practice of caries in posterior teeth.]. *Stomatologija* [Dentistry], 1985, no. 5, pp. 64–65.
2. Vinogradova T. F. *Stomatologija detskogo vozrasta* [Pediatric dentistry]. Moscow, Medicine, 1987, 528 p.
3. Kuzmina, E. M. *Profilaktika stomatologičeskikh zaboľevanij* [Prevention of dental diseases]. Moscow, Moscow State University of Medicine and Dentistry, 2001, 184 p.
4. Kuz'mina Je. M. *Stomatologičeskaja zaboľevaemost' naselenija Rossii* [Dental diseases in Russian population]. Moscow, Moscow State University of Medicine and Dentistry, 2009, 236 p.
5. Kurjakina N. V. *Terapevtičeskaja stomatologija detskogo vozrasta* [Preventive dentistry childhood.]. Moscow, Medical Book, 2004, 744 p.
6. Leontev V. K., Kisel'nikova L. P. *Detskaja terapevtičeskaja stomatologija. Nacional'noe rukovodstvo* [Children's preventive dentistry. National guidance]. Moscow, GEOTAR Media, 2010, 890 p.
7. Leontev V. K., Shilenko Ju. V. Social'naja stomatologija na sovremennom jetape. [Modern Social Stomatology] *Stomatologija* [Dentistry], 1999, no. 1, pp. 5–11.
8. Leus P. A. *Profilaktičeskaja kommunal'naja stomatologija* [Preventive public dentistry]. Moscow, Medical Book, 2008, 444 p.
9. Lukinykh L. M. *Profilaktika kariesa zubov i boleznij parodonta* [Prevention of dental caries and periodontal diseases]. Moscow, Medical Book, 2003, 196 p.
10. Maksimovskij Yu. M., Sagina O. V. *Osnovy profilaktiki stomatologičeskikh zaboľevanij* [Basics for prevention of dental disease]. Moscow, Vladoš-press, 2005, 206 p.
11. Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznij 10-go peresmotra (MKB-10) [International diseases classification, X-th Revision (ICD-10)]. Available at : <http://mkb-10.com/> (accessed 20 December 2013.)
12. Muravjannikova Zh. G. *Stomatologičeskie zaboľevanija i ih profilaktika* [Dental diseases and their prevention]. Rostov-on-Don, Phoenix, 2007, 446 p.
13. Pakhomov G. I. *Pervičhnaja profilaktika v stomatologii* [Primary prevention in dentistry]. Moscow, Medicine, 1982, 239 p.
14. Rybakov A. I., Granin A. V. *Voprosy patogeneza, patogenetičeskoj profilaktiki i terapii kariesa zubov na rannih stadijah* [Pathogenesis, prevention and treatment of pathogenic caries at an early stage]. Moscow, Medicine 1970, 76 p.
15. Suntsov V. G., Leontev V. K., Distel' V. A., Vagner V. D. *Stomatologičeskaja profilaktika u detej* [Dental prophylaxis in children]. Moscow, Medical Book, 2001, 342 p.
16. Supiev T. K., Zykeeva S. K. *Travmy cheljustno-licevoj oblasti u detej* [Maxillofacial trauma in children]. Moscow, MEDpress-inform, 2003, 102 c.
17. Trezubov V. N., Shcherbakov A. S., Fadeev R. A. *Ortodontija* [Orthodontics]. Moscow, Medical Book, 2005, 146 p.
18. Khoroshilkina F. Ya. *Rukovodstvo po ortodontii* [Guide to orthodontics]. Moscow, Medicine, 1999, 800 p.
19. Tsarinskij M. M. *Terapevtičeskaja stomatologija* [Preventive dentistry]. Rostov-on-Don, Feniks, 2008, 508 p.
20. Jakovleva V. I., Trofimova E. K., Davidovich T. P., Prosverjak G. P. *Diagnostika, lečenie i profilaktika stomatologičeskikh zaboľevanij* [Diagnosis, treatment and prevention of dental diseases]. Minsk, Vysshaya Shkola, 1994, 494 p.

РОЛЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ В УЛУЧШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Лепилин Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», Минздрава России, Россия, 410031, г. Саратов, ул. Казачья, д. 112, тел.: (8452) 23-72-04, e-mail: lepilins@mail.ru.

Иванова Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением терапевтической стоматологии, ГБУЗ АО «Стоматологическая поликлиника № 4» г. Астрахани, Россия, 414015, г. Астрахань, пл. Заводская, д. 88, тел.: 8-905-360-47-53, e-mail: ood85@mail.ru.

Изучены результаты проведения профессиональных профилактических мероприятий у 320 больных со злокачественными заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Применение профессиональной гигиены полости рта с одновременным восстановлением кариозных полостей I класса методом инфильтрации до химиолучевой терапии позволяет сократить число стоматологических осложнений. Развитие вторичного кариеса после этого лечения в основной группе (196 больных) отмечалось в 15,3 % случаев, в то время как среди больных, которым профилактические мероприятия не проводились, этот показатель составил 79,8 %. Развитие остеорадионекроза не отмечалось ни у одного больного. А в группе сравнения (124 больных) он наблюдался у 3 (2,4 %) пациентов.

Ключевые слова: метод инфильтрации, остеорадионекроз, химиолучевая терапия.

THE PREVENTIVE DENTISTRY MEASURES FOR OPTIMIZING THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ORAL MUCOSA MALIGNANCIES

Lepilin Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, 112 Kazachia St., Saratov, 410031, Russia, tel: (8452) 23-72-04, e-mail: lepilins@mail.ru.

Ivanova Olga V., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Stomatological Polyclinic No 4, 88 Zavodskaya, Astrakhan, 414015, Russia, tel: 8-905-360-47-53, e-mail: ood85@mail.ru.

The article presents the results of professional preventive measures in 320 patients with malignant diseases of oral mucosa. Professional hygiene of oral cavity with simultaneous cure of class I carious cavities using the infiltration method before chemoradiation therapy allows decreasing the number of dentistry complications. After such treatment the secondary decay developed in 15.3 % of the main group (196 patients) and in 79.8 % of the patients in group where such measures were not performed. None of the patients had osteoradionecrosis, while the comparison group (124 patients) had 3 cases (2.4 %) of this complication.

Key words: infiltration method, osteoradionecrosis, chemoradiotherapy.

Введение. Лечение рака слизистой оболочки полости рта даже в ранних стадиях заболевания является сложной проблемой клинической онкологии [5]. Основной метод лечения этих больных – химиолучевая терапия в комбинации с хирургическим вмешательством [6].

Комбинированное и комплексное лечение злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта нередко приводит к развитию острых или обострению хронических воспалительных процессов не только в мягких тканях, но и в костных структурах полости рта, вплоть до развития остеорадионекроза [4, 8]. Причиной развития этого грозного осложнения зачастую является наличие на облученном участке челюсти разрушенных зубов. По данным разных авторов, при наличии разрушенных зубов уже через 1–3 месяца возникают симптомы остеорадионекроза. Источником присоединения инфекции и развития этого осложнения чаще всего является осложненный кариес.

В связи с этим в настоящее время актуальной проблемой остается поиск эффективных методов профилактики воспалительных заболеваний пародонта и поражения зубов после химиолучевой терапии [1, 2, 3, 4].

Основной целью стоматолога при подготовке этих больных к специальным методам лечения является профилактика обострения заболеваний зубочелюстной системы, конечным итогом которой должно быть улучшение их качества жизни на всех этапах специального лечения. Современная профилактика этих заболеваний до начала проведения химиолучевого лечения позволяет в ряде случаев предупредить возникновение стоматологических осложнений, а чаще улучшить их клиническое течение [1, 3].

В процессе проведения химиолучевой терапии в околозубных тканях и самих зубах развиваются своеобразные воспалительные и деструктивные процессы. Развертывание патогенетической цепи приводит к нарушению зубодесневого прикрепления и воспалительной резорбции межзубных костных перегородок, развитию кариеса и в некоторых случаях остеорадионекроза [5].

Воспаление в тканях полости рта у онкологических больных носит хронический характер и чаще всего протекает бессимптомно до определенного времени. Поэтому крайне важно осуществлять санацию полости рта и надлежащий гигиенический уход не только с целью профилактики осложнений на местном уровне, но и для поддержания общего состояния всего организма в целом [7].

Для этого на первом этапе необходимо провести всестороннее стоматологическое обследование пациентов с обязательной санацией полости рта, целью которого является идентификация факторов риска развития побочных явлений в полости рта и особенно инфекционных осложнений, которые могли бы помешать лечению основного заболевания.

Своевременное лечение кариеса зубов, особенно на самых ранних стадиях развития патологического процесса, является важной задачей у этого контингента больных.

Это связано не только с тем, что они в большей степени имеют поражение тканей парадонта и неудовлетворительные показатели интенсивности кариеса зубов, но и с тем, что именно у этого контингента больных значительно чаще развиваются инфекционные осложнения в процессе и после проведения химиолучевой терапии.

Не менее важной является диагностика кариозного поражения на стадии белого (маловидимого) пятна для проведения лечебных мероприятий с целью возможного сохранения зуба и снижения количества осложнений в процессе лечения основного заболевания.

Цель: оценить клиническую эффективность профессиональной гигиены полости рта по сравнению с реставрацией кариозного поражения зубов на стадии белого пятна методом инфльтрации при комбинированном и комплексном лечении рака слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе кафедры челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России и ГБУЗ Астраханской области «Городская стоматологическая поликлиника № 4». В исследование были включены 320 пациентов со злокачественными заболеваниями слизистой оболочки полости рта, которым проводилась химиолучевая терапия в онкологических диспансерах. Эти больные были разделены на две группы. В основную группу (196 больных) были включены пациенты, которым проводилась профессиональная гигиена полости рта с лечением начальных стадий кариеса методом инфльтрации. В группу сравнения (124 больных) вошли пациенты, которые отказались от проведения стоматологических профилактических мероприятий. Всем больным определяли исходное состояние полости рта пациента. Для этого оценивали его парадонтологический статус, уровень гигиены полости рта и мотивацию пациента ухода за собой. После этого выработывался индивидуальный план стоматологической помощи на всех этапах онкологического лечения. Оценка состояния гигиены полости рта проводили с помощью индекса гигиены Ю.А. Федорова – В.В. Володкиной [8]. Необходимо при этом отметить, что хорошей гигиены полости рта из 320 больных не было ни у кого. У 172 (53,7 %) пациентов был удовлетворительный уровень гигиены, у 109 (34,1 %) – неудовлетворительный и у 39 (12,2 %) – плохой.

Практически все пациенты после установления диагноза и стадии заболевания нуждались в санации полости рта. Анализ первичной обращаемости пациентов показал, что 123 (38,4 %) больных первично обратились и лечились какое-то время у стоматолога, 111 (34,6 %) человек – к ЛОР-врачу и 62 (19,4 %) пациента – к хирургу. При этом выяснено, что 59,2 % пациентов (с их слов), лечились самостоятельно до обращения к специалистам. Однако даже и после обращения к специалистам неонкологического профиля консервативное лечение затягивалось. В среднем затратили на лечение самостоятельно или у специалистов неонкологического профиля 1–3 месяца – 42,4 %, 4–6 месяцев 38,6 %, от 6 месяцев до года – 20 %, что является главной причиной обращаемости пациентов в онкологические учреждения с 3–4 стадией опухолевого процесса.

При установлении основного диагноза и стоматологического обследования у наблюдаемых

больных было выявлено, что у более 2/3 больных присутствовали протезы, которые должны были быть сняты на догоспитальном этапе.

Так, протезы были сняты или отсутствовали только у 37 (11,6 %) человек. Металлические несъемные протезы в полости рта были у 165 (51,6 %) пациентов, комбинация съемного протеза и металлических коронок – у 79 (24,6 %) больных, полные съемные акриловые протезы – у 26 (8,1 %) человек, комбинированные (металлопластмассовые и металлокерамические) – у 13 (4,1 %) пациентов (табл. 1). При этом многие ортопедические конструкции были несостоятельными и имели ряд дефектов: неоднородности и поры, невыраженную анатомическую поверхность и плохо прилегали к протезному ложу. Из-за этого происходила травматизация подлежащих тканей при жевании. Данные ортопедические конструкции регулярно использовались пациентом во время еды, либо носились постоянно. Санация пациентов основной группы проводилась в сжатые сроки с целью сокращения времени до начала специализированного лечения.

Таблица 1

Наличие ортопедических конструкций у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта на момент госпитализации (абс., %)

Группы	Ортопедические конструкции отсутствовали	Ортопедические конструкции у пациентов			
		Металлические коронки и мостовидные протезы	Металлические коронки и съемные протезы	Полные съемные протезы	Комбинированные металлопластмассовые и металлокерамические протезы
Основная группа (n = 196)	25 (12,8 %)	98 (50 %)	51 (26 %)	15 (7,7 %)	7 (3,5 %)
Группа сравнения (n = 124)	12 (9,7 %)	67 (54 %)	28 (22,6 %)	11 (8,9 %)	6 (4,8 %)
Всего (n = 320)	37 (11,6 %)	165 (51,6 %)	79 (24,6 %)	26 (8,1 %)	13 (4,1 %)

Алгоритм ведения данных больных был таков:

В первую очередь проводилось снятие неудовлетворительных ортопедических конструкций, либо замена их на временные в период специализированного лечения и реабилитации. Так, металлические мостовидные протезы заменяли на мостовидные пластмассовые протезы (изготовленные лабораторным методом), которые временно фиксировали на материал «Temp Bond» (Швейцария). Съемные протезы доводили до удовлетворительного состояния методом лабораторной починки (с приваркой отсутствующих зубов и фиксирующих элементов) и лабораторной перебазировки. Металлические коронки, покрывающие опорные зубы, также заменяли на пластмассовые и фиксировали на временный цемент.

Профессиональную гигиену полости рта проводили под аппликационной анестезией гелевым анестетиком «Лидоксор», а в некоторых случаях под проводниковой анестезией. Вручную снимали над- и поддесневой зубной камень, зубной налет удаляли аппаратом «Airflow» (Италия). После гигиенических процедур зубы покрывали фторпрепаратом «Fluokal» (Франция). Во время проведения гигиенических мероприятий также сошлифовывали острые края зубов (для профилактики травмирования слизистой оболочки полости рта) и при наличии травматической окклюзии проводили избирательное шлифование зубов. После завершения комплекса профессиональной гигиены полости рта, пациенту подбирали «стартовые» средства индивидуальной гигиены: мягкая зубная щетка, зубные пасты, раствор для полоскания полости рта и при необходимости дополнительные приспособления (гигиенические средства для очистки протезов, адгезивные пасты).

Одновременно старались удалить полностью разрушенные зубы и корни зубов, а также зубы с III степенью подвижности. К санации хронических периодонтальных очагов и пломбировки кариозных полостей подходили с особой осторожностью из-за возможности замедления процессов регенерации тканей и снижения резистентности к инфекции на фоне проводимого специального онкологического лечения. При этом обязательно учитывалось отсутствие достаточного времени на адекватное терапевтическое лечение.

Металлические пломбы (амальгама) заменяли на пломбы из стекло-иономерного цемента (Кемфил (Россия), Кетак Моляр (США)) или светоотверждаемого композита (FiltekSyprimXT (США), Gradia (Япония)). По заранее определенной тактике хирургического лечения опухоли и зоны резекции, зубы, прилегающие к зоне резекции, депульпировали. Пациенту объясняли правила пользования съемными протезами во время специализированного лечения. Так, особое внимание обращали на то, что во время сеанса

лучевой терапии протезы должны быть убраны из полости рта. Также пациентов обучали тщательному гигиеническому уходу за съёмными ортопедическими конструкциями: протезы нуждаются в ежедневной обработке, снятии и хранении чистыми в боксах для ортопедических конструкций.

Выполнение в полном объеме всех этих процедур позволяло максимально эффективно подготовить пациента к предстоящему специализированному противоопухолевому лечению.

С целью изучения результатов развития поздних осложнений со стороны зубов, развивающихся через 3 месяца и более длительный срок от момента проведенного лечения, после химиолучевой терапии был проведен сравнительный анализ развития постлучевого кариеса в обеих группах больных.

В основной группе, состоящей из 196 больных, до начала специального онкологического лечения проводили лечебно-профилактические стоматологические мероприятия, направленные на стабилизацию и восстановление зубов при начальных стадиях кариеса.

Аналізу подвергли тех больных, у которых лечение кариеса проводилось в стадии белого пятна. Клинически данный вид кариеса проявлялся в виде деминерализации эмали.

Учитывая то, что больным после установления диагноза планировалась химиолучевая терапия, при которой обязательно происходит поражение твердых тканей зубов, была предпринята попытка стабилизировать этот процесс методом инфильтрации.

Поражение зубов у этих больных связано не только с действием на них лучевой энергии, но и с нарушением минерального и белкового обмена в организме, а также с изменениями состава слюны. Своевременное лечение кариеса зубов, особенно на самых ранних стадиях развития патологического процесса, является важной задачей у этого контингента больных.

Поэтому очень важно диагностировать кариозное поражение на стадии белого (маловидимого) пятна для проведения лечебных мероприятий с целью возможного сохранения зуба и снижения количества осложнений в процессе онкологического лечения.

Было выполнено 196 реставраций полостей при начальных формах кариеса (1 класс). Все реставрационные мероприятия проводили на витальных зубах согласно минимально-инвазивному принципу.

В качестве пломбирочного материала использовали светоотверждаемый пакуемый композит «EcuSphere-Garat» (DMG, Германия). Фотополимеризацию осуществляли галогеновой лампой (TransluxCL, Heraeus Kulzer, Dormagen, Германия) в течение 40 секунд. Оценку состояния реставраций проводили по модифицированным критериям Американской стоматологической ассоциации (USPHS-критериям) непосредственно после лечения, через 6, 12 и 18 месяцев (табл. 2).

Обычно очаг кариозного поражения в стадии меловидного пятна имеет конусовидную форму с вершиной, обращенной в сторону эмалево-дентинной границы. Визуально без специальных приспособлений зачастую бывает трудно диагностировать кариес в этой стадии. Поэтому во всех случаях использовали визиограф «AnySensor» (Южная Корея), а также аппарат лазерной визуализации кариеса «KaVoDiagno-dent» (Германия).

У тех больных, которым на первом этапе лечения планировали проведение нескольких курсов химиотерапии, была использована реминерализующая терапия (у 62 пациентов). Суть ее заключалась в том, чтобы восстановить минеральный состав эмали в области очага деминерализации путем повышенного насыщения ее соединениями кальция и фтора. Для этого обрабатывали пораженный участок зуба 2–4 % раствором фторида натрия и 10 % раствором глюконата кальция в равных пропорциях. У 17 пациентов были использованы фтористые лаки (комбинированные препараты, в состав которых входит фторид натрия и наполнители, обеспечивающие застывание лака и фиксацию его к поверхности зуба). Курс лечения состоял из 15–20 сеансов, проводившихся ежедневно. Эти методики не применялись среди тех больных, которым на первом этапе планировалось проведение лучевой терапии из-за длительности реминерализующих курсов.

Сошлифовывание очага и пломбирование было применено у 74 пациентов. Причем у 20 больных эти методы были использованы до проведения химиотерапии с последующей лучевой терапией. А у 22 больных данные методики применяли незадолго до лучевой терапии. Сошлифовывание очага предусматривало абразию деминерализованной эмали с последующей обработкой рабочей поверхности сильнодействующим антисептиком хлоргексидином 0,05 %, адгезивом «Adper Single Bond» (США). При втором способе также производили удаление деминерализованной эмали, но с формированием кариозной полости и последующим восстановлением зуба светоотверждаемыми композитами «Filtek Suprim XT» (США) и гибридными стеклоиономерными цементами «Vitremer» (США).

Метод инфильтрации разработан Н. Muer-Lukcel и S. Paris [9]. Он применяется при лечении начальных кариозных поражений эмали, когда еще не произошло образование дефекта твердых тканей зуба (кариозной полости). До начала лечения проводили оценку тяжести течения кариеса у пациента

с определением показаний к лечению кариозных поражений методом инфильтрации и составлением индивидуального плана проведения стоматологических мероприятий на всех этапах лечения и реабилитации пациента. Для этого заполняли специальную «Карту пациента» для документирования и контроля результатов лечения. Метод инфильтрации использовали только на аппроксимальных и вестибулярных поверхностях зубов у 60 больных.

После определения показаний к использованию метода инфильтрации для конкретного зуба производили его изоляцию с помощью коффердам для создания абсолютной сухости. Чаще всего использовали традиционный коффердам.

Затем выполняли нанесение протравливающей гели «Icon-Etch» (Германия). Время аппликации – 2 мин., после чего состав смывали водой. Просушивание осуществляли сухим воздухом из пистолета. После этого пораженная область смачивалась препаратом «Icon-Dry» (Германия). Время аппликации – 25–30 с, после чего зуб снова высушивали воздухом.

Нанесение Icon-Infiltrant осуществляли так, чтобы вся протравленная поверхность была обильно покрыта материалом. После экспозиции в 3 мин. излишки инфильтрата удаляли ватными валиками. Затем материал полимеризовали светом стоматологической активирующей лампы в течение 40 с. Вторую порцию Icon-Infiltrant наносили на очаг на 1 мин. с последующим удалением излишек инфильтрата и фотополимеризацией в течение 40 с. Полирование обработанной поверхности производили с помощью полировочных дисков.

Результаты исследования и их обсуждение. После реставрации полостей 1 класса были отмечены определенные отклонения от идеального состояния, за исключением послеоперационной чувствительности. В большей степени привлекала внимание глубина полости, что проявляется обычно в нарушении краевой адаптации и окрашивании. Качество краев реставрации, как известно, ухудшается с течением времени. Поэтому оценка зоны соединения остается важным показателем эффективности лечения. Через 6 месяцев обесцвечивание контура соединения наблюдалось у 15 % больных. Через 1,5 года изменения цвета на границе соединения составили 21 % от общего количества реставраций ($p < 0,005$).

Снижение качества краевой интеграции отмечено в 23 % случаев через 6 месяцев наблюдения. В то время как через год количество нарушений краевой интеграции увеличилось до 28 %, а через 1,5 года – до 34 % ($p < 0,005$).

При появлении симптомов продолжающегося кариеса (наличие помутнения эмали, выявление дефектов эмали и даже наличие гиперчувствительности) повторялась терапия методом инфильтрации.

Сравнительные показатели развития вторичного кариеса после лучевой терапии (суммарная очаговая доза до 40 Гр) у пациентов, пролеченных методом инфильтрации с профессиональной гигиеной полости рта (основная группа) и без нее (группа сравнения), представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительные показатели развития вторичного кариеса

Этапы	Основная группа (n = 196)	Группа сравнения (n = 124)
После лечения	2 (1,0 %)	3 (2,4 %)
Через 6 месяцев	4 (2,0 %)	5 (4,1 %)
Через 12 месяцев	8 (4,1 %)	17 (13,7 %)
Через 18 месяцев	30 (15,3 %)	99 (79,8 %)

Из таблицы видно, что в основной группе, то есть там, где проводили профилактические стоматологические мероприятия до специального лечения, кариес развился у 30 (15,3 %) больных. В то время как в группе сравнения этот показатель составил 79,8 %.

Это может быть связано с тем, что профессиональная гигиена полости рта снижает активность скрытого, бессимптомно протекающего воспалительного процесса в тканях пародонта и зубах, что, в конечном итоге, уменьшает возможность развития осложнений химиолучевой терапии.

Через 18 месяцев ни у одного больного основной группы не развился остеорадионекроз. В группе же сравнения он был диагностирован у 3 (2,4 %) пациентов.

Таким образом, клиническое использование материалов Icon у больных злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта до химиолучевой терапии показало их эффективность при лечении начальных кариозных поражений, когда лечение должно быть произведено быстро и качественно.

Выводы.

1. Проведение профессиональной гигиены полости рта целесообразно выполнять до проведения химиолучевой терапии у больных со злокачественными опухолями слизистой оболочки полости рта.
2. Восстановление полостей I класса методом инфильтрации с использованием адгезивных систем способствует снижению осложнений химиолучевой терапии со стороны костных структур полости рта.

Список литературы

1. Аболмасов, Н. Н. Системный подход к диагностике, комплексном лечении и профилактике заболеваний пародонта : дис. ... д-ра мед. наук / Н. Н. Аболмасов. – СПб., 2005 – 290 с.
2. Атрушкевич, В. Г. Остеопороз в клинике болезней пародонта. Ч. 3: Применение некоторых препаратов, регулирующих метаболизм костной ткани, в комплексном лечении генерализованного пародонтита / В. Г. Атрушкевич // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 51–54.
3. Белозерова, Н. Н. Особенности ведения больных с патологией пародонта на фоне лучевой терапии злокачественных опухолей полости рта : дис. ... канд. мед. наук / Н. Н. Белозерова. – М., 2001. – 156 с.
4. Гончарова, Е. Н. Поражение полости рта, вызванные источником ионизирующего излучения / Е. Н. Гончарова, В. Н. Олесова, В. Н. Синицина, Л. Н. Бачанова // Российский стоматологический журнал. – 2002. – № 4. – С. 44–46.
5. Дымников, А. Б. Оказание хирургической стоматологической помощи больным, получающим комплексное и комбинированное лечение по поводу эпителиальных злокачественных новообразований органов полости рта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Б. Дымников. – М., 2007. – 32 с.
6. Леонтьев, В. К. Профилактика стоматологических заболеваний / В. К. Леонтьев, Г. Н. Пахомов. – М. : Медицина, 2006. – 416 с.
7. Улитовский, С. Б. Гигиена полости рта в пародонтологии / С. Б. Улитовский. – М. : Медкнига, 2006. – 266 с.
8. Федоров, Ю. А. Оценка очищающего действия зубных гигиенических средств и качества ухода за полостью рта / Ю. А. Федоров, В. В. Володкина // Терапевтическая и ортопедическая стоматология. – Киев: Здоров'я, 1971. – Вып. 1. – С. 117–119.
9. Meyer-Lueckel, H. Improved resin infiltration of natural caries lesions/ H. Meyer-Lueckel, S. Paris // J. Dent. Res. – 2008. – Vol. 87, № 12. – P. 1112–1116.

References

1. Abolmasov, N. N. *Sistemnyj podhod k diagnostike, kompleksnom lechenii i profilaktike zabolevanij parodontita. Dissertacija doktora medicinskih nauk* [Systemic approach to diagnostics, complex treatment and prophylaxis of paradontal diseases. Theses of Coctor of Medical Sciences]. St. Petersburg, 2005, 290 p.
2. Atrushkevich, V. G. Osteoporoz v klinike boleznej parodontita. Chast' 3. Primenenie nekotoryh pre-paratov, regulirujushhijh metabolizm kostnoj tkani, v kompleksnom lechenii generalizovannogo parodontita [Osteoporosis in the clinic of paradontal disease. Part 3. The usage of some preparations regulating metabolism of bony tissue in the course of complex treatment of generalized paradontitis]. *Rossijskij stomatologičeskij zhurnal* [Russian Journal of Dentistry], 2008, no. 1, pp. 51–54.
3. Belozerova N. N. *Osobennosti vedenija bol'nyh s patologiej parodontita na fone luchevoj terapii zlokachestvennyh opuholej polosti rta. Dissertacija kandidata medicinskih nauk* [The peculiarities of work with patients having paradontal pathology on the base of radial therapy of malignant oral cavity tumors. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2001, 156 p.
4. Goncharova E. N., Olesova V. N., Sinicina V. N., Bachanova L. N. Porazhenie polosti rta, vyzvannye istochnikom ionizirujushhego izlucheniya [The oral cavity damage appeared as the resalt of ionized radiation]. *Rossijskij stomatologičeskij zhurnal* [Russian Journal of Dentistry], 2002, no. 4, pp. 44–46.
5. Dymnikov, A. B. *Okazanie hirurgičeskoj stomatologičeskoj pomoshhi bol'nyh, poluchajushhim kompleksnoe i kombinirovannoe lechenie po povodu jepitelial'nyh zlokachestvennyh novoobrazovanij organov polosti rta. Avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk* [The surgical stomatological help to patients having complex and combined treatment because of epithelial malignant tumors of oral cavity organs. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2007, 32 p.
6. Leontev V. K., Pakhomov G. N. *Profilaktika stomatologičeskijh zabolevanij* [The prophylaxis of stomatological diseases]. Moscow, Medicina, 2006, 416 p.
7. Ulitovskij, S. B. *Gigiena polosti rta v parodontologii* [The hygiene of oral cavity in paradontology]. Moscow, Medkniga, 2006, 266 p.
8. Fedorov Ju. A., Volodkina V. V. Ocenka ochishhajushhego dejstvija zubnyh gigieničeskijh sredstv i kachestva uhoda za polost'ju rta [The estimation of clearing action of dental hygienic means and quality of oral cavity care]. *Terapevtičeskaja i ortopedičeskaja stomatologija* [Therapeutic and orthopedic stomatology]. Kiev, Zdorov'e, 1971, no. 1, pp. 117–119.
9. Meyer-Lueckel H., Paris S. Improved resin infiltration of natural caries lesions. *J. Dent. Res.*, 2008, vol. 87, no. 12, pp. 1112–1116.

ДОПЛЕРОМЕТРИЯ ПРИ ВРЕМЕННОЙ ИШЕМИИ МАТКИ

Магакян Саркис Геворкович, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: magakyan.s@yandex.ru.

Синчихин Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: doc_sinchihin@rambler.ru.

Степанян Лусине Вардановна, кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог, Областной перинатальный центр ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 25-32-61, e-mail: lus-s84@mail.ru.

Рудина Юлия Владимировна, врач акушер-гинеколог, НУЗ «Медико-санитарная часть», Россия, 414057, г. Астрахань, ул. Кубанская, д. 5, тел.: (8512) 46-11-01, e-mail: 111639@mail.ru.

Представлены данные доплерометрии матки до и после сдавливания основных сосудистых пучков, кровоснабжающих внутренние половые органы женщины. Временную ишемию матки проводили для уменьшения кровенаполнения матки в период выполнения нового способа лапароскопической миомэктомии, на изобретение которого был получен патент. Сонографическое исследование проводили интраоперационно. Результаты исследования показали, что, несмотря на механическое сдавление маточной и яичниковой артерий, кровоснабжение матки было снижено, но вместе с тем оно и продолжалось. Установлено уменьшение в маточных артериях конечной диастолической скорости кровотока более чем в 4 раза, а снижение систолической скорости кровотока в яичниковых ветвях маточных артериях – в 2,5 раза.

Ключевые слова: доплерометрия, лапароскопия, миома матки, лечение, операция, миомэктомия, ишемия матки, изобретение.

DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN TEMPORARY UTERINE ISCHEMIA

Magakyan Sarkis G., Assistant, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 33-38-11, e-mail: magakyan.s@yandex.ru.

Sinchikhin Sergei P., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 33-38-11, e-mail: doc_sinchihin@rambler.ru.

Stepanyan Lusine V., Cand. Sci. (Med.), obstetrician-gynecologist, Regional Perinatal center of “Aleksandro-Mariinsky regional clinical hospital”, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 25-32-61, e-mail: lus-s84@mail.ru.

Rudina Yuliya V., obstetrician-gynecologist, “Medical Unit”, 5 Kubanskaya St., Astrakhan, 414057, Russia, tel: (8512) 46-11-01, e-mail: 111639@mail.ru.

The article presents the data of Doppler ultrasonography of the uterus before and after compression of main vascular bundles, supplying with blood internal female genital organs. Temporary uterine ischemia was carried out to reduce the blood supply to the uterus during the performance of new method of laparoscopic myomectomy which received the patent. Sonography was performed intraoperatively. The results of the research showed that despite the mechanical compression of uterine and ovarian arteries blood supply of uterus was reduced but it continued. The results showed that the end-diastolic blood velocity reduced by more than a factor of 4 in the uterine arteries and systolic blood velocity reduced by 2.5 times in the ovarian branches of the uterine arteries.

Key words: Doppler ultrasonography of uterus, laparoscopy, uterine myoma, treatment, surgery, myomectomy, uterine ischemia, invention.

Введение. Для упрощения технических приемов [2, 5, 7, 8, 9, 10], направленных на временное уменьшение кровоснабжения оперируемого органа, был разработан способ лапароскопической миомэктомии, на изобретение которого был получен патент РФ № 2482807 [3].

Указанный способ лапароскопической миомэктомии осуществляется следующим образом [3]. Под общим эндотрахеальным наркозом пациентке выполняют введение в брюшную полость через

разрез в параумбиликальной области иглы Вереша и нагнетание углекислого газа, который куполообразно приподнимает брюшную стенку над внутренними органами и обеспечивает обзор операционного поля. На передней брюшной стенке пациентки выполняют четыре прокола для введения через размещенные троакары лапароскопа и микрохирургических инструментов. Первый прокол осуществляют в параумбиликальной области, здесь устанавливают оптический порт (10 мм) и вводят подключенный к видеокамере лапароскоп. Далее под визуальным контролем устанавливают через размещенный над левой передней верхней подвздошной остью троакар (5 мм) биполярный зажим для коагуляции и диссекции. Через размещенный по средней линии в надлобковой зоне троакар (10 мм) устанавливают монополярные лапароскопические ножницы, а через размещенный над правой передней верхней остью троакар (5 мм) – диссектор. Затем, используя биполярный зажим, монополярные лапароскопические ножницы и диссектор, выполняют в листках широких связок на уровне внутреннего зева, отступая от ребра матки на 1–1,5 см, в бессосудистой зоне отверстия – «окна» диаметром 0,5–1 см с обеих сторон. Через созданные отверстия проводят выполненный из биологически инертного полимера плоский ремешок – хомут, с использованием которого выполняют временное перекрытие кровотока в маточных артериях за счет стягивания и сжатия маточных сосудов. Для дополнительного гемостатического эффекта и временного перекрытия кровотока в сосудах, питающих придатки матки, на воронко-тазовые связки накладывают металлические клепки с обеих сторон. Затем из установленного по средней линии в надлобковой зоне троакара удаляют монополярные лапароскопические ножницы и вводят в троакар монополярный крючок, с использованием которого выполняют разрез на матке до поверхности капсулы миоматозного узла. Удаляют монополярный крючок и размещают на его место эндоскопические пулевые щипцы. Затем с использованием эндоскопических пулевых щипцов и ранее установленного биполярного зажима и диссектора производят вылушивание миоматозных узлов, которые удаляют из брюшной полости с помощью морцеллятора. Ложе миоматозного узла промывают физиологическим раствором.

Затем восстанавливают дефекты миометрия наложением мышечно-мышечных или мышечно-серозных швов в зависимости от глубины дефекта миометрия. Стенки матки ушивают двухрядным или трехрядным непрерывным швом синтетической рассасывающейся нитью V-Loc (Covidien, США), или отдельными узловыми швами синтетической рассасывающейся нитью Викрил. После ушивания стенок матки пересекают плоский ремешок – хомут и удаляют его из брюшной полости. Удаляют клепки с воронко-тазовых связок. На раны матки наносят противоспаечный барьер «Interceed» (Этикон Инк., США). Операцию завершают удалением троакаров и ушиванием троакарных ран.

Основные этапы операции представлены на рисунке 1–6.



Рис. 1. Лапароскопическая картина тела матки

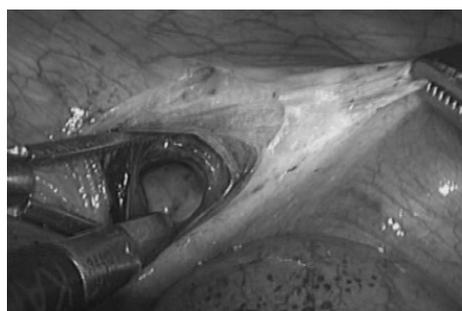


Рис. 2. «Окно» в широкой связке справа



Рис. 3. Хомут проведен вокруг шейки матки

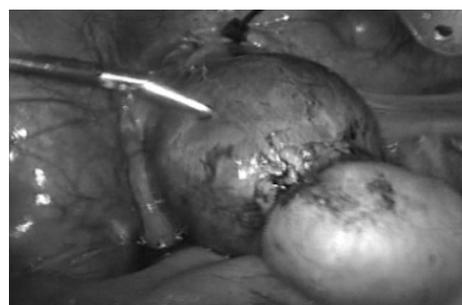


Рис. 4. Транзиторная ишемия матки – цианоз



Рис. 5. Разрез в области дна матки – без кровотечения

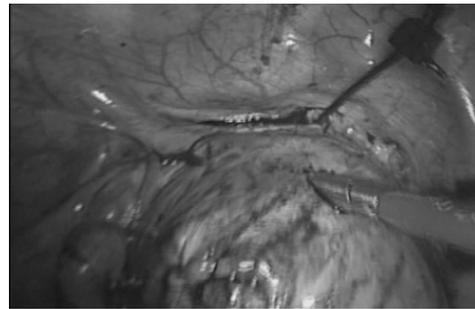


Рис. 6. Пересечение и удаление хомута

В разработанном способе временная ишемия матки достигается за счет сдавления *arteria et vena uterinae* с помощью плоского ремешка (хомута), а также за счет сдавления *arteria et vena uterinae* путем клипирования воронко-тазовой связки. По завершению основного этапа миомэктомии хомут и клипсы легко снимаются. Следует отметить, что наложение хомута и клипс на основные сосуды, кровоснабжающие матку, являются технически более простой хирургической манипуляцией по сравнению с проведением диссекции тканей и установкой сосудистых зажимов на крупные магистральные сосуды (подвздошные артерии и вены), ранение которых может привести к массивному внутрибрюшному кровотечению [2, 5, 7, 12, 13].

Данные лапароскопического наблюдения показывают, что после сдавления основных сосудистых пучков матка приобретает синюшную окраску, свидетельствующую о значительном снижении кровообращения в ней, а после прекращения сдавления сосудов окраска тела матки приобретает обычный розовый цвет, что говорит о полном восстановлении кровоснабжения в ней и отсутствии необратимых некротических изменений в ее тканях.

Цель исследования: изучить показатели доплерометрии маточных и яичниковых сосудов до и после интраоперационной транзиторной ишемии матки.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 35 пациенток, которым во время операции, осуществляемой по вышеописанной методике, проводили доплерометрическое исследование по определению кровотока в сосудах матки. Средний возраст наблюдаемых составил $27,0 \pm 2,8$ лет. Показанием к выполнению органосохраняющей операции явилось наличие субсерозно-интерстициальных миоматозных узлов и желание сохранить матку для репродуктивной функции.

Оценку кровотока в матке проводили методом ультразвуковой доплерометрии на аппарате «Алока-4000» (Hitachi, Япония). Исследование проводили с использованием комбинированного ультразвукового датчика, в котором совмещены пульсирующий доплеровский датчик и датчик реального времени.

Результаты исследования и их обсуждение. Данные доплерометрических показателей в маточных артериях обследованных пациенток приведены в таблице 1.

Таблица 1

Допплерометрические показатели в маточных артериях у наблюдаемых пациенток (n = 35)

Показатели доплерометрии	До транзиторной ишемии матки	В период транзиторной ишемии матки	После транзиторной ишемии матки
Индекс пульсации (ПИ)	$1,74 \pm 0,4$	$3,18 \pm 0,11^*$	$1,74 \pm 0,4$
Индекс резистентности (ИР)	$0,80 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,03^*$	$0,80 \pm 0,03$
Систола-диастолическое отношение (СДО)	$5,01 \pm 0,48$	$10,44 \pm 0,38^*$	$5,01 \pm 0,48$
Максимальная систолическая скорость кровотока (А)	$36,01 \pm 2,01$	$18,52 \pm 4,39^*$	$36,01 \pm 2,01$
Конечная диастолическая скорость кровотока (В)	$7,18 \pm 0,51$	$1,73 \pm 0,51^*$	$7,18 \pm 0,51$
Средняя скорость кровотока (С)	$16,53 \pm 1,84$	$6,01 \pm 1,42^*$	$16,53 \pm 1,84$

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверная разница в сравнении со значениями без сдавления сосудов

Приведенные в таблице 1 данные свидетельствуют о нарушениях кровотока в маточных артериях после их механического сдавления. Обращало на себя внимание уменьшение конечной диастолической скорости кровотока более чем в 4 раза, возрастало значение «углозависимых» показателей – ПИ, ИР, и СДО, что указывало на повышение сопротивления периферической части сосудистого русла.

Похожие сравнительные результаты были получены и при оценке кровотока в яичниковых ветвях маточных артерий, что нашло отражение в таблице 2.

Допплерометрические показатели в яичниковых ветвях у наблюдаемых пациенток (n = 35)

Показатели доплерометрии	До транзитной ишемии матки	В период транзитной ишемии матки	После транзитной ишемии матки
Индекс пульсации (ПИ)	2,58 ± 0,24	3,91 ± 0,23*	2,58 ± 0,24
Индекс резистентности (ИР)	0,87 ± 0,07	1,90 ± 0,02*	0,87 ± 0,07
Систола-диастолическое отношение (СДО)	7,96 ± 1,99	12,81 ± 1,59	7,96 ± 1,99
Максимальная систолическая скорость кровотока (А)	27,23 ± 2,62	11,19 ± 2,47*	27,23 ± 2,62
Конечная диастолическая скорость кровотока (В)	3,42 ± 0,17	1,16 ± 0,64*	3,42 ± 0,17
Средняя скорость кровотока (С)	9,21 ± 2,41	6,01 ± 1,42	9,21 ± 2,41

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверная разница в сравнении со значениями без сдавления сосудов

Из приведенных в таблице 2 данных следует, что в яичниковых ветвях маточных артерий имело место существенное снижение систолической скорости кровотока в 2,5 раза ($p < 0,05$).

В доступной литературе не обнаружилось сведений о проведенных ранее подобных изысканий, поэтому сделать сравнение полученных в описанном исследовании данных с другими не представляется возможным [1, 4, 6, 11, 12, 13, 14].

Заключение. Анализ показателей доплерометрии показал, что в период сдавления сосудов матки и ее яичниковых ветвей происходит повышение сосудистой резистентности и снижение скоростей кровотока по мере уменьшения диаметра сосуда. Это обстоятельство способствует нарушению как притока, так и оттока крови от матки и снижению объемного кровотока в ней. В то же время полного прекращения кровотока в матке не происходит, а потому не наблюдается некротических изменений ткани матки после завершения операции.

Список литературы

1. Васильев, А. Ю. Анализ данных лучевых методов исследования на основе принципов доказательной медицины / А. Ю. Васильев, А. Ю. Малый, Н. С. Серова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 23 с.
2. Клиническая онкогинекология : руководство для врачей / под ред. В. П. Козаченко. – М. : Медицина, 2005. – 373 с.
3. Магакян, С. Г. Пат. № 2482807 Рос. Федерация, МПК А61В17/42 Способ лапароскопической миомэктомии / С. Г. Магакян, О. Г. Магакян; патентообладатель С. Г. Магакян – № 2012100191/14; заявл. 11.01.2012, опубл. 27.05.2013. Бюл. № 15.
4. Мартынова, Н. В. Определение диагностической эффективности современных методов визуализации / Н. В. Мартынова, Н. В. Нуднов, И. А. Головина // Медицинская визуализация. – 2005. – № 1. – С. 140–144.
5. Пучков, К. В. Лапароскопические операции в гинекологии / К. В. Пучков, А. К. Политова. – М. : Медпрактика, 2005. – 212 с.
6. Сидорова, И. С. Цветовая доплерометрия в диагностике гиперпластических процессов и рака эндометрия / И. С. Сидорова, Т. Д. Гуриев, И. Н. Капустина, Ф. С. Ардус // Медицинская визуализация. – 2001. – № 2. – С. 88–93.
7. Тихомиров, А. Л. Возможности снижения объема интраоперационной кровопотери при органосохраняющем хирургическом лечении миомы матки / А. Л. Тихомиров, А. А. Кочарян // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 3. – С. 157.
8. Grivell, M. Uterine arteriovenous malformations: a review of current literature / M. Grivell, M. Reid, A. Mellor // Obstet. Gynecol. Surg. – 2005. – Vol. 60. – P. 761–767.
9. Golzanan, J. Uterine fibroid embolization with PVA comparison of two different angiographic end-points / J. Golzanan, F. Tannoun, M. Laureys, N. Mathieii, J. Struyven // J. Vase Interv Radio. – 2004. – Vol. 14. – P. 38.
10. Hald, K. Laparoscopic occlusion of uterine vessels for the treatment of symptomatic fibroids initial experience and comparison uterine artery embolization / K. Hald, A. Langebrekke, N. E. Klow, H. J. Noreng, A. B. Berge, O. Istre // Am. J. Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 190, № 1. – P. 37–43.
11. Kurjak, A. An atlas of transvaginal color Doppler. Second edition / A. Kurjak, S. Kupesic. – New York; London : The Parthenon publishing group, 2000. – 205 p.
12. Rogers, R. Mechanical homeostasis is altered in uterine leiomyoma / R. Rogers, J. Norian, M. Malik, G. Christman, M. Abu-Asab, F. Chen, C. Korecki, J. Iatridis, W. H. Catherino, R. S. Tuan, N. Dhillon, P. Leppert, J. H. Segars // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2008. – Vol. 198, № 4. – P. 474.
13. Schaar, J. A. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography / J. A. Schaar, C. L. De Korte, F. Mastik, C. Strijder, G. Pasterkamp, E. Boersma, P. W. Serruys, A. F. Van Der Steen // Circulation. – 2003. – Vol. 108, № 21. – P. 2636–2641.
14. Valenzano, M. Color Doppler sonography of uterine arteriovenous malformation / M. Valenzano, G. Foglia, C. Tedeschi, R. Paoletti, E. Fulcheri // J. Clin. Ultrasound. – 2000. – Vol. 28, № 3. – P. 146–149.

References

1. Vasilyev A. Yu., Maly A. Yu., Serova N. S. *Analiz dannyh luchevyh metodov issledovanija na osnove principov dokazatel'noj mediciny* [Data analysis of radiological methods of evidence-based medicine]. Moscow, GEOTAR-media, 2008, 23 p.
2. *Klinicheskaja onkoginekologija: rukovodstvo dlja vrachej* [Clinical gynecologic oncology: guidance for doctors]. Ed. V. P. Kozachenko. Moscow: Medicine, 2005. – 373 p.
3. Magakyan S. G., Magakyan O. G. *Sposob laparoskopicheskoj miomjektomii* [The method of laparoscopic myomectomy]. RF patent, no. 2482807, 2012.
4. Martynova N. V., Nudnov N. V., Golovina I. A. Opredelenie diagnosticheskoj jeffektivnosti sovremennyh metodov vizualizacii [Determination of diagnostic efficiency of modern methods of visualization]. *Medicinskaja vizualizacija* [Medical visualization], 2005, no. 1, pp. 140–144.
5. Puchkov K. V., Politova A. K. *Laparoskopicheskie operacii v ginekologii* [Laparoscopic surgery in gynecology]. Moscow, Medical practice, 2005. – 212 p.
6. Sidorova I. S., Guriev T. D., Kapustina I. N., Ardu F. S. Cvetovaja dopplerometrija v diagnostike giperplasticheskikh processov i raka jendometrija [Color Doppler in the diagnosis of hyperplastic processes and endometrial cancer]. *Medicinskaja vizualizacija* [Medical visualization], 2001, no. 2, pp. 88–93.
7. Tikhomirov A. L., Kocharyan A. A. Vozmozhnosti snizhenija ob'ema intraoperacionnoj krovopoteri pri organoshranjajushhem hirurgicheskom lechenii miomy matki [Possibilities for reduction of intraoperative blood loss in organ-preserving surgical treatment of uterine fibroids]. *Russkij Medicinskij Zhurnal* [Russian Journal of Medicine], 2007, vol. 15, no. 3, p. 157.
8. Grivell M., Reid M., Mellor A. Uterine arteriovenous malformations: a review of current literature. *Obstet. Gynecol. Surg.*, 2005, vol. 60, pp. 761–767.
9. Golzanan J., Tannoun F., Laureys M., Mathieii N., Struyven J. Uterine fibroid embolization with PVA comparison of two different angiographic end-pomts. *J. Vase Interv Radio*, 2004, vol. 14, p. 38.
10. Hald K., Langebrette A., Klow N. E., Noreng H. J., Berge A. B., Istre O. Laparoscopic occlusion of uterine vessels for the treatment of symptomatic fibroids initial experience and comparison uterine artery embolization. *Am. J. Obstet Gynecol*, 2004, vol. 190, no. 1, pp. 37–43.
11. Kurjak A., Kupesic S. *An atlas of transvaginal color Doppler*. Second edition. New York; London: The Parthenon publishing group, 2000. – 205 p.
12. Rogers R., Norian J., Malik M., Christman G., Abu-Asab M., Chen F., Korecki C., Iatridis J., Catherino W. H., Tuan R. S., Dhillon N., Leppert P., Segars J. H. Mechanical homeostasis is altered in uterine leiomyoma. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2008, vol. 198, no. 4, p. 474.
13. Schaar J. A., De Korte C. L., Mastik F., Strijder C., Pasterkamp G., Boersma E., Serruys P. W., Van Der Steen A. F. Characterizing vulnerable plaque features with intravascular elastography. *Circulation*, 2003, vol. 108, no. 21, pp. 2636–2641.
14. Valenzano M., Foglia G., Tedeschi C., Paoletti R., Fulcheri E. Color Doppler sonography of uterine arteriovenous malformation. *J. Clin. Ultrasound*, 2000, vol. 28, no. 3, pp. 146–149.

УДК 616.379-008.64-053.3:301.085

© Е.М. Никифорова, Н.В. Коноваленко, 2014

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Никифорова Елизавета Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, тел.: (8442) 38-50-05, e-mail: maior10@yandex.ru.

Коноваленко Наталья Владимировна, врач-эндокринолог, ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница», Россия, 400138, г. Волгоград, ул. Землячки, д. 76, тел.: (8442) 54-42-78, e-mail: natalya.petrova@inbox.ru.

Проведен анализ параметров качества жизни у детей Волгоградской области с сахарным диабетом I типа. Проанализирована степень выраженности нарушений психоэмоционального статуса у детей с сахарным диабетом. Диагностика развития эмоционально-волевой сферы у наблюдаемых детей осуществлялась с применением теста Дж. Тейлора, адаптация Т.А. Немчинова (тест на определение уровня личностной тревоги). Выявлены психологические особенности у детей в зависимости от стадии сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, психоэмоциональный статус, дети.

THE FEATURES OF PSYCHOEMOTIONAL STATUS IN CHILDREN SUFFERING FROM TYPE I DIABETES

Nikiforova Elizaveta M., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia, tel: (8442) 38-50-05, e-mail: maior10@yandex.ru.

Konovalenko Natalya V., endocrinologist, Volgograd Regional Children's Clinical Hospital, 76 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia, tel: (8442) 54-42-78, e-mail: natalya.petrova@inbox.ru.

The article presents an analysis of the quality of life parameters in children with type I diabetes in the Volgograd region. It analyzes the intensity degree of abnormalities of the psychoemotional status in children with diabetes. The diagnostics of development of emotional-volitional sphere in observed children was carried out using the test by J. Taylor, adapted by T.A. Nemchinov (the test for assessment the level of personal anxiety). Psychological features in children depending on the diabetes stage were found out.

Key words: *diabetes mellitus, psychoemotional status, children.*

Введение. В медицинской науке и практике всегда было принято обращать внимание на биомедицинские аспекты заболевания: клинические и метаболические параметры, характеризующие состояние больного и отражающие результаты лечения. При хронических заболеваниях на первый план выдвигаются аспекты их влияния на жизнь больного, его психический и социальный статус по отношению как к самой болезни, так и к результатам ее лечения [4, 5, 6, 7]. Детский возраст является периодом становления характера и формирования социально-психологической адаптации личности. Ощущение собственного несовершенства из-за возникшего заболевания у детей-инвалидов способствует формированию комплекса неполноценности, акцентуации на своем состоянии и является причиной частых, порой серьезных нарушений эмоциональной сферы, усугубляющих тяжесть течения заболевания. Поэтому инвалидность следует рассматривать не только со стороны имеющихся недугов и ограничений социальных функций, но и с позиции ухудшения качества жизни [4, 6, 7, 8]. Всемирная организация здравоохранения уделяет большое внимание развитию науки о качестве жизни как важному инструменту при принятии решения о методах лечения и профилактики, формах реабилитации, научных исследованиях и подготовке медицинских кадров. Оценка различных параметров качества жизни у детей-инвалидов (физического, психического, эмоционального, социального и функционирования в школе) облегчает проведение комплексных лечебных и реабилитационных мероприятий. Изучение этих параметров, основанное на субъективном восприятии самого человека, весьма чувствительно, и иногда более информативно, чем общепризнанные объективные критерии [2, 3, 8, 11]. Понятие «качество жизни» больного сложное и многогранное. Среди множества критериев можно выделить те, которые свидетельствуют об интеграции заболевания в повседневную жизнь больного. Среди составляющих качества жизни обычно называют функциональные возможности, восприятие, симптомы заболевания. «Мерами» качества жизни считают психологические, социальные и функциональные аспекты жизни, связанные с заболеванием. Индивидуальное качество жизни определяется как оценка соответствия индивидуальных желаний и стремлений их исполнению или возможности исполнения. Это определение может быть уточнено: не просто то, что больной говорит, а то, что он говорит самому себе о том, что он есть. Определение, в котором сделана попытка объединить все аспекты качества жизни, звучит следующим образом: возможности физического и социального функционирования, воспринимаемые больным как определенный уровень физического и психического благополучия.

Отметим, что на рубеже столетий многие медицинские проблемы, связанные с тактикой лечения сахарного диабета, решены. Завершились исследования, давшие ответ на основной вопрос диабетологии о соотношении компенсации сахарного диабета и его осложнений. Разработаны терапевтические меры при всех осложнениях сахарного диабета. Обучение больных прочно вошло в арсенал лечебных средств. Однако каждый больной сахарным диабетом по-прежнему вынужден ежедневно платить за свое заболевание в разных сферах жизни [1, 4, 9, 10].

Цель: изучить психологические особенности детей Волгоградской области с сахарным диабетом I типа. Оценить степень выраженности нарушений психоэмоционального статуса у детей в зависимости от стадии сахарного диабета.

Материалы и методы исследования. Диагностика развития эмоционально-волевой сферы у наблюдаемых детей осуществляли с применением теста Дж. Тейлора, адаптация Т.А. Немчинова (тест на определение уровня личностной тревоги). В исследовании участвовало 73 ребенка, страдаю-

щих сахарным диабетом I типа. В число обследованных вошли 38 (52 %) мальчиков и 35 (48 %) девочек. Средний возраст детей – 13 лет (от 7 до 18). Длительность течения сахарного диабета составляла: менее 5 лет – 36 детей, 5–10 лет – 25 детей, более 10 лет – 12 детей. Были выделены 2 группы: дети, находящиеся в состоянии декомпенсации и субкомпенсации (46 и 27 человек, соответственно). Исследовали зависимость показателей тревожности и депрессии от стадии заболевания и доз заместительной инсулинотерапии (единицы на килограмм массы тела).

Результаты исследования и их обсуждение. В группе детей с сахарным диабетом в стадии декомпенсации (46 обследуемых) при средней суточной дозе инсулина 1,09 ед./кг наблюдались следующие показатели:

- очень высокий уровень тревоги – 1 (2,17 %) человек;
- высокий уровень тревоги – 9 (19,56 %) человек;
- средний уровень тревоги – 34 (73,91 %) человек;
- низкий уровень тревоги – 2 (4,35 %) человека (рис. 1).

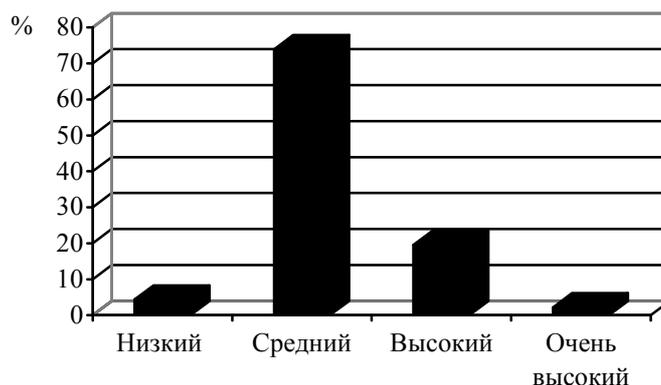


Рис. 1. Показатели уровней тревоги у детей с сахарным диабетом I типа в стадии декомпенсации

Дети с высоким и очень высоким уровнем тревоги, как правило, выписывались в стадии субкомпенсации сахарного диабета, при этом дети со средним и низким уровнем тревоги – в стадии компенсации. Выясняется, что у исследуемых с высоким и очень высоким уровнем тревоги длительность основного заболевания меньше, чем в группах со средним и низким уровнем, что связано с адаптацией ребенка к своему состоянию и умением лучше контролировать течение основного заболевания.

В группе детей с сахарным диабетом в стадии субкомпенсации (27 обследуемых) со средней суточной дозой инсулина 0,46 ед./кг наблюдались следующие показатели:

- очень высокий уровень тревоги – 0 человек;
- высокий уровень тревоги – 5 (18,52 %) человек;
- средний уровень тревоги – 22 (81,48 %) человек;
- низкий уровень тревоги – 0 человек (рис. 2).

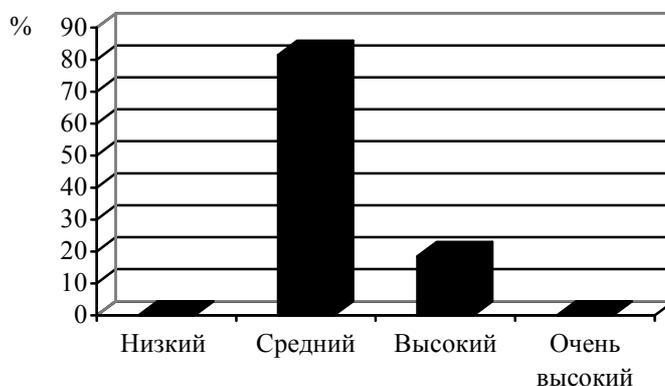


Рис. 2. Показатели уровней тревоги у детей с сахарным диабетом I типа в стадии субкомпенсации

У детей с высоким уровнем тревожности длительность основного заболевания меньше (в среднем 3,5 года), чем в группе со средним уровнем (6,2 года), что также свидетельствует о хорошей адаптации ребенка к своему состоянию и умению лучше контролировать течение основного заболевания (табл.).

Таблица

Показатели уровней тревоги у детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от стадии

Средние значения полученных показателей по группам							
Стадия декомпенсации				Стадия субкомпенсации			
очень высокий уровень тревоги	высокий уровень тревоги	средний уровень тревоги (с тенденцией к высокому)	средний уровень тревоги (с тенденцией к низкому)	низкий уровень тревоги	высокий уровень тревоги	средний уровень тревоги (с тенденцией к высокому)	средний уровень тревоги (с тенденцией к низкому)
1 человек (2,17 %)	9 человек (19,56 %)	25 человек (54,35 %)	9 человек (19,56 %)	2 человека (4,35 %)	5 человек (18,52 %)	14 человек (51,85 %)	8 человек (29,63 %)

Заключение. В обеих группах обследованных больных наблюдается повышение уровня личностной тревожности. Повышение данного показателя у пациентов можно объяснить возникающим у детей вследствие заболевания ощущением собственной неполноценности, «непохожести» на других сверстников. Это порождает ощущение тревоги при столкновении с социальной средой. В группе детей с декомпенсацией заболевания наблюдается сравнительное увеличение всех показателей и дополнительно реализуется легкое депрессивное расстройство.

Полученные результаты позволяют предположить необходимость включения в программу реабилитации детей, страдающих сахарным диабетом, мероприятий, которые направлены на улучшение психоэмоционального статуса (работа с психологом, аутотренинг). Также необходимо активно проводить профилактику депрессивных состояний, которые, в свою очередь, могут способствовать развитию декомпенсации сахарного диабета и утяжелению его течения.

Список литературы

1. Балаболкин, М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений : руководство для врачей / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская. – М. : Медицина, 2005. – 512 с.
2. Дедов, И. И. Генетические факторы в развитии сахарного диабета 1 типа в России / И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова, В. В. Носиков, А. С. Сергеев, Е. В. Титович, Г. С. Колесникова // Молекулярная медицина. – 2003. – № 1. – С. 31–37.
3. Дедов, И. И. Прогнозирование и профилактика сахарного диабета в детском возрасте : пособие для врачей / И. И. Дедов, В. А. Петеркова, Т. Л. Кураева, А. О. Емельянов. – М. : Институт проблем управления здравоохранением, 2009. – 52 с.
4. Никифорова, Е. М. Особенности психоэмоционального статуса у детей, страдающих сахарным диабетом типа I / Е. М. Никифорова, Н. В. Коноваленко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 31–33.
5. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – СПб. : Издательский Дом «Нева»; М. : «Олма-Пресс Звездный мир», 2007. – 320 с.
6. Петров, В. И. Проблема качества жизни в биоэтике / В. И. Петров, Н. Н. Седова. – Волгоград : Волгоградское государственное учреждение «Издатель», 2001. – 96 с.
7. Петров, Д. В. Информированность по проблемам здоровья : оценка вклада специалистов и неспециалистов / Д. В. Петров, В. А. Урываева; под ред. В. В. Козлова // Проблемы социальной психологии XXI столетия : мат-лы Международного симпозиума (г. Ярославль, 6–9 сентября 2001 г.) / под редакцией В. В. Козлова. – Ярославль : Международная академия психологических наук, 2001. – Т. 2. – С. 245–247.
8. Суркова, Е. В. Качество жизни как важнейший показатель эффективности лечения сахарного диабета в XXI веке / Е. В. Суркова, М. Б. Анциферов, А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2001. – № 12. – С. 20–23.
9. Atkinson, M. A. Type 1 diabetes : new perspectives on disease pathogenesis and treatment / M. A. Atkinson, G. S. Eisenbarth // Lancet. – 2001. – Vol. 358, № 9277. – P. 221–229.
10. Balasubramanyam, A. Syndromes of Ketosis-Prone Diabetes Mellitus / A. Balasubramanyam, R. Nalini, C. S. Hampe, M. Maldonado // Endocr. Rev. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 292–302.
11. Maraschin, Jde F. Diabetes mellitus classification / Jde F. Maraschin, N. Murussi, V. Witter, S. P. Silveiro // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2010. – Vol. 95, № 2. – P. e40–e46.

References

1. Balabolkin M. I., Klebanova E. M., Kreminskaja V. M. *Lechenie saharnogo diabeta i ego oslozhnenij : rukovodstvo dlja vrachej* [Treatment of diabetes mellitus and its complications : guidance for doctors]. Moscow, Medicina, 2005, 512 p.
2. Dedov I. I., Kuraeva T. L., Peterkova V. A., Nosikov V. V., Sergeev A. S., Titovich E. V., Kolesnikova G. S. Geneticheskie faktory v razvitiu saharnogo diabeta 1 tipa v Rossii [Genetic factors in development of type 1 diabetes mellitus in Russia]. *Molekuljarnaja medicina* [Molecular medicine], 2003, no. 1, pp. 31–37.
3. Dedov I. I., Peterkova V. A., Kuraeva T. D., Emel'janov A. O. *Prognozirovanie i profilaktika saharnogo diabeta v detskom vozraste : posobie dlja vrachej* [Forecasting and diabetes prevention in children's age: manual for physicians]. Moscow, Institut problem upravlenija zdavoohraneniem [Institute for Public Health Management], 2009, 52 p.
4. Nikiforova E. M., Konovalenko N. V. Osobennosti psihojemotional'nogo statusa u detej, stradajushhijh saharnym diabetom tipa I [Features of the psychoemotional status at the children having diabetes like I]. *Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal* [Volgograd scientific and medical journal], 2011, no. 2, pp. 31–33.
5. Novik A. A., Ionova T. I. *Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine* [The guide for research of quality of life in medicine]. Saint Petersburg, Izdatel'skij Dom «Neva»; Moscow, «Olma-Press Zvezdnyj mir», 2007, 320 p.
6. Petrov V. I., Sedova N. N. *Problema kachestva zhizni v biojetike* [Problem of quality of life in bioethics]. Volgograd, Volgogradskoe gosudarstvennoe uchrezhdenie «Izdatel», 2001, 96 p.
7. Petrov D. V., Uryvaeva V.A. Informirovannost' po problemam zdorov'ja: ocenka vklada specialistov i nespecialistov [Knowledge on health problems: assessment of a contribution of experts and nonspecialists]. *Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma: «Problemy social'noj psihologii XXI stoletija»* [Proceedings of International Symposium «Problems of Social Psychology XXI Century»]. Ed. V. V. Kozlov. Yaroslavl, 2001, vol. 2, pp. 245–247.
8. Surkova E. V., Antsiferov M. B., Majorov A. Yu. Kachestvo zhizni kak vazhnejshij pokazatel' jeffektivnosti lechenija saharnogo diabeta v XXI veke [Quality of life as the most important indicator of efficiency of treatment of diabetes in the XXI century]. *Saharnyj diabet* [Diabetes Mellitus], 2001, no. 12, pp. 20–23.
9. Atkinson M. A., Eisenbarth G. S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*, 2001, vol. 358, no. 9277, pp. 221–229.
10. Balasubramanyam A., Nalini R., Hampe C. S., Maldonado M. Syndromes of Ketosis-Prone Diabetes Mellitus. *Endocr. Rev.*, 2008, vol. 29, no. 3, pp. 292–302.
11. Maraschin Jde F, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Diabetes mellitus classification. *Arquivos Brasileiros de Car-diologia*, 2010, vol. 95, no. 2, pp. e40–e46.

УДК 616.132.2-089.86-074

© О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов, 2014

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

Петрова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru.

Гордеева Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН, НИИ педиатрии, Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-03-59, e-mail: obr@yandex.ru.

Шашин Сергей Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России; сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Тарасов Дмитрий Георгиевич, кандидат медицинских наук, главный врач, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Проведен анализ изменений биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на работающем сердце. Показано, что в течение 12 дней после оперативного вмешательства в сыворотке крови пациентов происходили изменения биохимических показателей, пик которых приходится на 1–3 сутки, к 9–12 суткам происходила нормализация изученных показателей. Установлены патогенетически обоснованные сроки изменений биохимических показателей сыворотки крови у пациентов в процессе хирургического лечения ишемической болезни сердца, что позволит более четко следить за возникновением осложнений в послеоперационном периоде и приведет к снижению затрат в связи с уменьшением количества анализов в диагностически незначимые сроки.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование на работающем сердце, общий белок, альбумин, ферменты, мочеви́на, креатинин.

CHANGES OF BLOOD BIOCHEMICAL MEASUREMENTS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER A CORONARY BYPASS SURGERY ON A BEATING HEART

Petrova Olga V., Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru.

Gordeeva Olga B., Cand. Sci. (Med.), pediatrician, Senior Research Associate, Scientific Centre of Children Health under the Russian Academy of Medical Sciences, Pediatric Scientific Research Institute, 2/62 Lomonosovsky Pr, Moscow, 119991, Russia, tel: (499) 134-03-59, e-mail: obr@yandex.ru.

Shashin Sergey A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, cardiovascular surgeon, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Tarasov Dmitry G., Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Federal Center of Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha, Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

The article presents an analysis of changes of biochemical measurements in blood serum in patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery on a beating heart. It showed that after the surgery the biochemical measurements in blood serum of patients changed during twelve days, the peak occurred during first three days, the measurements went back to normal by 9 and 12 days. The pathogenically justified period of changes of biochemical measurements in blood serum of patients during the course of treatment of coronary heart disease was found out. It will enable us to observe the complications in the postoperative period more accurately and allow us to reduce expenses due to the reduction of analyses in diagnostically insignificant terms.

Key words: coronary heart disease, coronary bypass surgery on a beating heart, total protein, albumin, enzyme, urea, creatinine.

Введение. Сегодня операции коронарного шунтирования (КШ) на работающем сердце (РС) без использования искусственного кровообращения (ИК) становятся все более распространенным методом лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

К настоящему времени изучено большое количество маркеров системной воспалительной реакции у больных ИБС после КШ на РС для оценки течения послеоперационного периода. Однако в литературе нет данных об изменении биохимических показателей крови у больных с ИБС после КШ на РС. Последними фундаментальными работами, посвященными общей хирургической агрессологии, были исследования 1970-х годов у общехирургических больных, они не касались изучения ответной реакции организма при кардиохирургических вмешательствах [5].

Существующие сегодня данные не дают системного представления о роли метаболических нарушений в патогенезе осложнений при операциях на открытом сердце. До настоящего времени остается малоизученным влияние факторов операционной агрессии на метаболизм в послеоперационном периоде в зависимости от исходного биохимического статуса, нозологической формы, функционального класса недостаточности кровообращения и длительности заболевания, тяжести хирургической травмы и особенностей анестезиологического обеспечения в условиях открытого сердца.

Кроме того, отсутствуют общепринятые патогенетически обоснованные сроки исследования биохимических показателей крови у больных ИБС в послеоперационном периоде.

В связи с этим возникла необходимость в изучении метаболического профиля кардиохирургических больных и установлении патогенетически обусловленных сроков изменений биохимических показателей при данной патологии, что позволит отслеживать возникновение осложнений в после-

операционном периоде, а также приведет к снижению затрат в связи с уменьшением количества исследований в диагностически незначимые сроки.

Цель: изучить динамику биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 100 пациентов (мужчин), которым в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) выполнялось плановое коронарное шунтирование на работающем сердце в период с 2009 по 2012 гг., средний возраст больных составил $57,3 \pm 0,94$ лет.

Критерии исключения пациентов из исследования: постинфарктная аневризма; выраженная недостаточность кровообращения (IV функциональный класс по классификации NYHA, фракция изгнания левого желудочка менее 40 %); острый коронарный синдром; сочетание ИБС с другой патологией сердца; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, осложнившихся органной недостаточностью.

У 35 (70 %) пациентов клиническая тяжесть состояния пациентов соответствовала II функциональному классу NYHA, у 15 (30%) пациентов – III функциональному классу NYHA. В 60 % случаев (30 пациентов) больные страдали стенокардией напряжения II функционального класса, в 40 % случаев (20 пациентов) – III функционального класса. У 15 (30 %) пациентов диагностировали I стадию недостаточности кровообращения (НК) по классификации И.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, у 35 (70 %) пациентов – 2 стадию недостаточности кровообращения. В 29 (41,4 %) наблюдениях регистрировали ЭКГ-признаки постинфарктного кардиосклероза.

Эхокардиографические характеристики левого желудочка: фракция выброса (изгнания) левого желудочка (ФВЛЖ) составила $48,1 \pm 1,94$ %, конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ) был равен $101,75 \pm 4,53$ мл, конечно-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ) составил $81,6 \pm 1,3$ мл. Коронарографическое исследование выявило у пациентов многососудистое поражение коронарных артерий.

Всем пациентам было выполнено плановое коронарное шунтирование на работающем сердце, количество шунтированных коронарных артерий составило $2,94 \pm 0,053$, длительность операции – $143,3 \pm 8,05$ мин. Для стабилизации миокарда при операции на работающем сердце использовали вакуумный аппарат «Guidant Acrobat» фирмы «Medtronic» (США).

Объектом лабораторного исследования явились образцы крови кардиохирургических больных. Кровь получали пункцией кубитальной вены. Сыворотку отделяли от форменных элементов крови центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин в первые 2 часа после взятия крови. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 45 до 55 лет.

Биохимические показатели в сыворотке крови пациентов определяли при поступлении и в послеоперационном периоде (на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12 сутки после оперативного вмешательства).

Для оценки реакции организма на хирургическое вмешательство определяли в сыворотке крови количество общего белка и альбумина, содержание общего билирубина, мочевины и креатинина, активность аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансаминаз. Количество общего белка и альбумина, общего билирубина, мочевины и креатинина, активность АлАТ и АсАТ в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе «Ilab 300 plus» («Laboratories Instrumentation», США) с использованием реактивов этой же фирмы.

Статистическую обработку результатов при оценке показателей лабораторного обследования проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2003. При анализе материала рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и доверительный 95 % интервал. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t). Статистически значимыми считали различия при 0,05 уровне вероятности безошибочного суждения (p).

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенное исследование позволило изучить динамику биохимических показателей сыворотки крови у больных с ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце. Ранний послеоперационный период у пациентов с ИБС протекал без осложнений. В послеоперационном периоде пациенты с ИБС получали стандартное лечение (антиагрегантную и гипотензивную терапию, кардиотонические препараты, муколитические и бронхолитические средства, лечебную физкультуру). Пребывание пациентов в реанимационном отделении продолжалось в среднем $21,33 \pm 3,46$ часов, пациенты были выписаны из стационара на $16,79 \pm 0,42$ сутки.

Изучив динамику биохимических показателей в сыворотке крови больных с ИБС, выявили диагностически значимые сроки изменения изучаемых показателей: 1, 3, 6, 9 и 12 сутки (табл.).

Динамика биохимических показателей сыворотки крови у больных с ИБС

Показатели	Этапы исследования					Контрольная группа	Референсные пределы
	При поступлении	1 сутки после операции	3 сутки после операции	6 сутки после операции	9–12 сутки после операции		
Общий белок, г/л	67,3 ± 0,92*	55,2 ± 1,04*	52,71 ± 1,55	59,4 ± 1,54*	65,9 ± 1,74*	71,74 ± 0,55	64–83
Альбумин, г/л	38,7 ± 0,47	34,3 ± 0,48*	33,03 ± 1,41	33,9 ± 0,41	37,17 ± 1,26**	40,5 ± 1,02	35–52
Мочевина, моль/л	6,1 ± 0,53	7,1 ± 0,53	8,0 ± 0,55	7,24 ± 0,6	6,32 ± 0,24	4,7 ± 0,09	2,5–8,4
Креатинин, мкмоль/л	99,7 ± 4,3	107,56 ± 3,7	113,6 ± 7,45	104,94 ± 4,83	100,05 ± 3,25	73,18 ± 1,26	62–115
Общий билирубин, мкмоль/л	11,38 ± 1,25	17,26 ± 1,64*	14,25 ± 1,8	10,73 ± 0,61	9,76 ± 0,89	8,13 ± 0,36	0–20,5
АлАТ, Ед/л	12,8 ± 0,26	17,2 ± 0,34*	19,0 ± 0,18*	15,2 ± 0,73*	14,6 ± 0,14*	11,43 ± 0,55	3–41
АсАТ, Ед/л	17,6 ± 0,91	29,4 ± 0,83	31,6 ± 0,43	20,7 ± 0,85*	18,8 ± 0,18	15,38 ± 0,44	2–37

Примечание: * – уровень значимости различий $p < 0,001$; ** – уровень значимости $p < 0,01$

Как видно из таблицы, количество общего белка в сыворотке крови больных ИБС при поступлении в стационар достоверно ниже в 1,07 раза ($p < 0,001$) значений контрольной группы, но находилось в диапазоне референсных значений. В 1 сутки после коронарного шунтирования количество общего белка в сыворотке крови больных ИБС достоверно снижается в 1,22 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. На 3 сутки количество общего белка незначительно снижается в по сравнению с 1 сутками. К 6 суткам наблюдается достоверное повышение количества общего белка в 1,12 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 3 сутками. К 9–12 суткам количество общего белка достоверно увеличивается в 1,11 раза ($p < 0,001$) по сравнению с 6 сутками и достигает исходных значений.

Уровень альбумина в сыворотке крови больных ИБС при поступлении в стационар недостоверно ниже значений контрольной группы, но находился в пределах референсных значений. В 1 сутки после оперативного вмешательства уровень альбумина в сыворотке крови больных ИБС достоверно снижается в 1,13 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. На 3 сутки сохраняется тенденция к снижению уровня альбумина по сравнению с 1 сутками. К 6 суткам отмечается недостоверное повышение уровня альбумина по сравнению с 3 сутками. На 9–12 сутки уровень альбумина достоверно увеличивается в 1,1 раз ($p < 0,01$) и достигает исходных значений.

Концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови больных ИБС при поступлении в стационар была выше значений контрольной группы, но укладывались в диапазон референсных значений. В 1 и 3 сутки после оперативного вмешательства концентрация мочевины и креатинина недостоверно повышается по сравнению с исходными значениями, но не выходит за пределы референсных значений. На 6 сутки наблюдается недостоверное снижение концентрации мочевины и креатинина по сравнению с 3 сутками. На 9–12 сутки концентрация мочевины и креатинина достигает исходных значений.

Содержание общего билирубина в сыворотке крови больных ИБС при поступлении в стационар практически не отличалось от значений контрольной группы и находилось в пределах референсных значений. В 1 сутки после оперативного вмешательства содержание общего билирубина в сыворотке крови больных ИБС достоверно повышается в 1,52 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями, но укладывается в референсный интервал. На 3 и 6 сутки послеоперационного периода содержание общего билирубина недостоверно снижается в 1,21 раз и 1,33 раза по сравнению с 1 сутками. К 9–12 суткам содержание общего билирубина достигает исходных значений.

Активность АлАТ и АсАТ в сыворотке крови больных ИБС при поступлении в стационар не отличается от значений контрольной группы.

В 1 сутки после оперативного вмешательства активность АлАТ в сыворотке крови больных ИБС достоверно повышается в 1,34 ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. На 3 сутки активность АлАТ повышается незначительно по сравнению с 1 сутками. К 6 суткам активность АлАТ достоверно снижается в 1,25 раз ($p < 0,001$) по сравнению с 3 сутками. К 9–12 суткам после оперативного вмешательства активность АлАТ достигает исходных значений.

Активность АсАТ в 1 сутки после оперативного вмешательства в сыворотке крови больных ИБС достоверно повышается в 1,67 раз ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями. На 3 сутки активность АсАТ повышается незначительно по сравнению с 1 сутками. К 6 суткам активность АсАТ достоверно снижается в 1,52 раз ($p < 0,001$) по сравнению с 3 сутками. К 9–12 суткам после

оперативного вмешательства активность АсАТ достигает исходных значений.

У больных ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце наблюдались следующие особенности в биохимических показателях крови: в 1 и 3 сутки послеоперационного периода количество общего белка и альбумина значительно снижалось; остальные биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, общий билирубин, АсАт и АлАт) практически не изменялись (наблюдаемые изменения были незначительными и кратковременными и происходили в пределах референсных значений).

Для отбора пациентов с ИБС для оперативного лечения и оценки течения послеоперационного периода используется стандартная лабораторная панель биохимических исследований, которая включает в себя определение количества общего белка и альбумина, содержания общего билирубина, концентрации мочевины и креатинина, активности АсАТ и АлАт.

При поступлении биохимические показатели крови у больных ИБС, несмотря на наличие сопутствующей патологии – сахарного диабета и ожирения, практически не отличались от значений контрольной группы и укладывались в диапазон референсных значений. Полученные результаты указывают на то, что пациенты с ИБС при поступлении в стационар находились в состоянии компенсации, что уменьшает риск развития осложнений в послеоперационном периоде.

Причинами снижения количества общего белка в сыворотке крови после хирургического вмешательства являются: кровопотеря, приводящая к утрате не только форменных элементов крови, но и белкового компонента; изменения в системе «анаболизм – катаболизм» в ответ на обширную хирургическую травму, характеризующиеся распадом белков тканей (активацией процессов катаболизма) для возмещения энергетических и пластических потребностей организма в послеоперационном периоде [3, 4].

Снижение количества общего белка в сыворотке крови больных ИБС в 1 и 3 сутки после оперативного вмешательства обусловлено кровопотерей и активацией катаболических процессов. Повышение количества общего белка в сыворотке крови больных ИБС на 6 сутки и в последующие сутки после оперативного вмешательства указывает на активацию анаболических процессов в организме и благоприятное течение послеоперационного периода.

На долю альбумина приходится 55–60 % всего общего белка. Основные функции альбумина – транспорт и поддержание коллоидно-осмотического давления. Известно, что альбумин является «негативным» белком острой фазы воспаления. Уровень альбумина в течение 12–48 часов от начала острой фазы воспаления снижается, так как начинается синтез «главных» белков острой фазы – С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена [1, 3].

Снижение уровня альбумина в сыворотке крови больных ИБС в 1 и 3 сутки после оперативного вмешательства указывает на развитие системной воспалительной реакции в ответ на хирургическое вмешательство. Повышение уровня альбумина в сыворотке крови больных ИБС на 6 и последующие сутки после оперативного вмешательства указывает на уменьшение активности системной воспалительной реакции и благоприятное течение послеоперационного периода.

Возможно, снижение уровня альбумина у больных ИБС в послеоперационном периоде происходит компенсаторно за счет синтеза СРБ в печени, о чем свидетельствуют результаты ранее выполненного исследования: в 1 и 3 сутки после оперативного вмешательства содержание СРБ увеличивается до $47,03 \pm 1,41$ мг/л и $90,01 \pm 10,91$ мг/л [4].

Распад белков в организме человека приводит к образованию аммиака, который является токсичным образованием для человека. Основные механизмы обеззараживания аммиака в организме человека – образование мочевины и креатинина. Повышение концентрации мочевины и креатинина наблюдается при заболеваниях печени и почек, а также нарушениях белкового обмена [1, 2, 3].

У больных ИБС концентрации мочевины и креатинина в послеоперационном периоде практически не изменялась: изменения носили незначительный и кратковременный характер и не выходили за пределы референсных значений.

Общий билирубин состоит из прямого и непрямого билирубина, изменения содержания общего билирубина указывает на нарушения пигментного обмена в организме человека. Продолжительность жизни эритроцитов 90–120 дней, затем они разрушаются с освобождением гемоглобина. Гемоглобин распадается на гем и глобин, глобин используется для синтеза новых белков, а гем превращается в непрямой и прямой билирубин [1]. Динамика содержания общего белка в сыворотке крови у больных с ИБС после коронарного шунтирования была аналогична динамике концентрации мочевины и креатинина.

АлАТ и АсАТ являются внутриклеточными органоспецифичными ферментами, АсАт преиму-

щественно находится в кардиомиоцитах, АлАТ – в гепатоцитах. АлАТ и АсАТ участвуют в трансминировании аминокислот (синтезе белков), содержание их в сыворотке крови здоровых людей существенно ниже, чем в печени и миокарде. Повышение АсАТ и АлАт в сыворотке крови указывает на цитолиз (разрушение структуры клеток) [1].

Несмотря на то, что коронарное шунтирование выполнялось на работающем сердце без искусственного кровообращения, существенных изменений в динамике активности трансаминаз в сыворотке крови у больных ИБС (активность трансаминаз изменялась кратковременно и незначительно в пределах референсных значений) не выявлено, что указывало на адекватную защиту миокарда во время операции.

Таким образом, выявленные изменения в динамике биохимических показателей крови у больных ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце без искусственного кровообращения с учетом течения послеоперационного периода свидетельствуют о правильном отборе пациентов для кардиохирургических вмешательств и верной тактике ведения пациентов в пред-, интра- и послеоперационном периоде.

На основании полученных данных можно сделать следующие **выводы**:

1. У больных с ИБС со II–III функциональным классом недостаточности кровообращения на дооперационном этапе изменений биохимических показателей крови не выявлено.

2. У больных ИБС в течение первых трех суток после коронарного шунтирования на работающем сердце наблюдалось изменение количества общего белка и альбумина.

3. Умеренные изменения количества общего белка и альбумина в сыворотке крови больных ИБС указывают на преобладание катаболических процессов над анаболическими и на развитие системной воспалительной реакции в ответ на хирургическую травму.

4. Выявлены и установлены диагностически и патогенетически значимые сроки изменения биохимических показателей крови у больных ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце в послеоперационном периоде. Полученные данные могут лечь в основу стандартов оказания помощи кардиохирургическим больным.

Заключение. Выявлены диагностически и патогенетически значимые сроки изменения биохимических показателей крови у больных ИБС в послеоперационном периоде – 1, 3, 6 и 9–12 сутки после оперативного вмешательства.

Установлены патогенетически обоснованные сроки изменений биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования на работающем сердце. Это, с одной стороны, позволит более четко следить за возникновением осложнений в послеоперационном периоде, а с другой стороны, приведет к снижению затрат в связи с уменьшением выполнения исследований в диагностически незначимые сроки.

Список литературы

1. Дати, Ф. Белки. Лабораторные тесты и клиническое значение / Ф. Дати, Э. Метцманн. – М. : Лабора, 2007. – 560 с.
2. Зайчик, А. Ш. Общая патофизиология / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб. : Элби – СПб., 2001. – 624 с.
3. Козловская, Л. Белки острой фазы // Врач. – 2002. – № 9. – С. 29–31.
4. Петрова, О. В. Динамика интерлейкина-6, С-реактивного белка и ферритина в сыворотке крови пациентов после коронарного шунтирования / О. В. Петрова, Т. Г. Егорова, З. Ю. Бренцис // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 83–86.
5. Теодореску-Экзарку, И. Общая хирургическая агрессия / И. Теодореску-Экзарку. – Бухарест : Медицинское издательство, 1972. – 573 с.

References

1. Dati F., Mettsmann E. *Laboratornye testy i klinicheskoe znachenie* [Proteins. Laboratory tests and clinical significance]. Moscow, Labora, 2007, 560 p.
2. Zaychik A. Sh., Churilov L. P. *Obshhaja patofizilogija* [General pathophysiology]. – Saint-Petersburg, Elbi-Saint-Petersburg, 2001, 624 p.
3. Kozlovskaya L. Belki ostroj fazy [Proteins of an acute phase]. *Vrach* [Doctor], 2002, no 9: pp. 29–31.
4. Petrova O. V., Egorova T. G., Brencis Z. Ju. Dinamika interlejkina-6, S-reaktivnogo belka i ferritina v syvortke krovi pacientov posle koronarnogo shuntirovaniya [Dynamics of interleukin-6, C-reactive protein and ferritin in blood serum of the patients after coronary bypass grfting]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, no. 4, pp. 83–86.
5. Teodoresku–Ekzarku I. *Obshhaja hirurgicheskaja agressija* [General surgical aggression]. Bucharest, Medical publishing house, 1972, 573 p.

ПРИЧИНЫ РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Тарасова Людмила Геннадиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-560-08-37, e-mail: tarasova_lg@list.ru.

Стрельцова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 49-71-28, e-mail: strelco-elena@yandex.ru.

На примере 99 больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани, изучены причины возникновения рецидивов заболевания. Установлено, что развитию как ранних, так и поздних рецидивов туберкулеза легких способствуют большие остаточные изменения в легочной ткани, отрыв больного от лечения или раннее прекращение курса противотуберкулезной терапии, особенно у лиц с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, а также наличие у них хронических сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: туберкулез легких, рецидив, факторы риска, множественная лекарственная устойчивость.

THE CAUSES OF RECURRENCE OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Tarasova Lyudmila G., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, Russia, 414000, Astrakhan, 121 Bakinskaya St., tel: 8-927-560-08-37, e-mail: tarasova_lg@list.ru.

Streltsova Elena N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical Academy, 414000, Astrakhan, 121 Bakinskaya St., tel: (8512) 49-71-28, e-mail: strelco-elena@yandex.ru.

The article studies the causes of tuberculosis recurrence based on 99 patients with pulmonary tuberculosis who stayed in hospital "Regional Clinical TB Dispensary". It has been found out that large residual changes in lung tissue, break away from the treatment or early termination of the TB treatment course, especially in patients with drug-resistant forms and the presence of chronic comorbidities contribute to the development of both early and late recurrences of pulmonary tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, relapse, risk factors, multidrug resistance.

Введение. После эффективного курса химиотерапии у подавляющего большинства больных туберкулезом легких процесс заканчивается формированием остаточных изменений, которые в дальнейшем способствуют пролонгации и рецидивам специфического воспаления [1, 4]. В свою очередь, частота рецидивов туберкулеза у больных с посттуберкулезными изменениями и хроническими болезнями органов дыхания в 3 раза превышает их число у лиц без сопутствующей патологии [3]. Более чем у 76 % лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями в легочной ткани имеет место эндогенная реактивация специфического процесса. Лишь в 10,6–18,0 % случаев на основании результатов генотипирования МБТ можно говорить о повторном заражении пациента [11, 15].

Для эффективного лечения туберкулеза необходимо учитывать как социальные, так и медицинские сопутствующие факторы [8, 13]. Ряд авторов считает, что развитие рецидивов в большей степени связано с наличием лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам и/или развитием его на фоне ВИЧ-инфекции, нежели с распространенностью заболевания и массивностью бактериовыделения в момент первого эпизода болезни [10, 15, 16, 18]. Наиболее значимыми факторами для развития рецидива заболевания в мире считаются: неполноценная противотуберкулезная терапия, лекарственная устойчивость МБТ и длительно сохраняющаяся кавитация легочной паренхимы. Роль других факторов – социальные условия (иммиграция, бездомность, тяжелые условия труда), сопутствующие заболевания легких (силикоз) и комбинация противотуберкулезных средств, используемых для лечения больных, – остается спорной [17, 19, 20].

Развитие рецидива заболевания чаще возникает у социально-дезадаптированных лиц, для кото-

рых характерны курение, злоупотребление алкоголем, пребывание в местах лишения свободы в анамнезе, отсутствие трудовой занятости [2, 3]. Доля безработных и неработающих лиц трудоспособного возраста среди больных с рецидивами превышает таковую среди впервые выявленных больных в 2,3 раза [5]. Кроме того, перенесенный туберкулез в анамнезе, лекарственно-устойчивые МБТ, обнаруживаемые у пациента при первом эпизоде болезни, увеличивают риск повторного заболевания резистентными штаммами микобактерий [12].

При ретроспективном анализе исследований, проводившихся в течение 24 месяцев после окончания основного курса химиотерапии Британским Советом по медицинским исследованиям, установлено, что 78 % ранних рецидивов туберкулеза развивается в течение 6 месяцев после прекращения лечения и 91 % – в течение 12 месяцев. По данным J.L. Johnson и В.А. Thiel (2012), у лиц с лекарственно-чувствительными МБТ при наблюдении за ними в течение последующих 30 месяцев 69 % рецидивов происходило в течение первых 6 месяцев после прекращения лечения, 81 % эпизодов – после 12 месяцев и 94 % – после 18 месяцев [14]. В России, согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», диспансерное наблюдение за лицами, излеченными от туберкулеза органов дыхания (взрослый контингент), осуществляется не менее 24 месяцев [6]. Внедрение необоснованно уменьшенных по срокам курсов химиотерапии, снижение внимания врачей к патогенетическим методам лечения и к последующему динамическому наблюдению за клинически излеченными больными способствуют возрастанию риска развития ранних рецидивов туберкулеза [9]. Поздние рецидивы отличаются более тяжелой клинической структурой, а ранние – высоким уровнем лекарственной устойчивости МБТ [7].

Цель: определить причины возникновения рецидивов туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования. Наблюдали 99 больных туберкулезом легких в возрасте от 18 до 55 лет, находившихся в 2012 г. на стационарном лечении в ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани. 1 группу составили 57 человек с впервые выявленным туберкулезом легких, 2 группу – 9 пациентов с обострением специфического процесса и 3 группу – 33 больных с рецидивом заболевания. Во всех группах соотношение мужчин и женщин было примерно равным (1 : 1). Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты исследования и их обсуждение. В 1 группе контакт с больными туберкулезом имел место у 26,3 % человек, по обращаемости заболевание выявлено у 56,1 % человек. При поступлении отмечены: повышение температуры тела (47,4 %), слабость (63,2 %), похудание (45,6 %), кашель (54,4 %), одышка (21,1 %) и в единичных случаях кровохарканье (1,8 %) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая картина туберкулеза легких

Жалобы и симптомы	1 группа		2 группа		3 группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабость	36	63,2	7	77,8	26	78,8
Похудание	26	45,6	6	66,7	23	69,7
Одышка	12	21,1	4	44,4	19	57,6
Кашель	31	54,4	6	66,7	20	60,6
Мокрота	28	49,1	5	55,6	16	48,5
Кровохарканье	1	1,8	1	11,1	4	12,1
Жесткое дыхание	8	14,0	1	11,1	10	30,3
Ослабленное дыхание	10	17,5	3	33,3	9	27,3
Влажные хрипы	13	22,8	3	33,3	12	36,4
Сухие хрипы	2	3,5	1	11,1	5	15,2

Примечание: абс. – абсолютные цифры

Ежегодно проходили плановую флюорографию (ФГ) 45,5 % больных. Последняя ФГ была осуществлена более 2 лет назад у 18,2 % пациентов, более 3 лет – у 27,3 % наблюдаемых и более 5 лет – у 9,1 % пациентов. В 1 группе из 15 человек, имевших тесный контакт с больным туберкулезом, на диспансерном наблюдении у фтизиатра находилось 3 (20 %) человека, 60 % эпизодов выявлены по обращаемости с распространенными формами туберкулеза. Специфический эндобронхит зафиксирован у 39 % пациентов, стеноз бронха – у 4 % больных, аномалии развития трахеобронхиаль-

ного дерева – у 4 % наблюдаемых. Бактериовыделение констатировано у 78,9 % пациентов, лекарственноустойчивые (ЛУ) формы микобактерий туберкулеза выявлены в 59,6 % случаев (монорезистентные – 29,8 %, полирезистентные – 1,8 %, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – 22,8 %, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) – 5,3 %) (табл. 2). Лекарственная устойчивость МБТ хотя бы к одному противотуберкулезному препарату (3 – МЛУ, 2 – ШЛУ) обнаружена у 60 % контактных.

Во 2 группе заболевание выявлено по обращаемости у 3 (33,3 %) человек. При поступлении у больных были жалобы на гипертермию (65,6 %), слабость (77,8 %), похудание (66,7 %), кашель (66,7 %), одышку (44,4 %), кровохарканье (1,1 %) (табл. 1). При фибробронхоскопии в 44,4 % случаев диагностирован специфический эндобронхит. Бактериовыделение было у 8 (88,9 %) пациентов, у всех зафиксированы ЛУ-формы (6 эпизодов – МЛУ, 2 эпизода – ШЛУ) (табл. 2). Из 9 пациентов 2 группы отрыв от лечения имел место у 2 человек, у 2 больных в анамнезе отмечен сахарный диабет.

В 3 группе у 54,5 % больных заболевание выявлено по обращаемости. При поступлении больных беспокоили: повышение температуры тела (45,5 %), слабость (78,8 %), похудание (69,7 %), кашель (60,6 %), одышка (57,6 %), кровохарканье (12,1 %) (табл. 1). Специфический эндобронхит выявлен у 33,3 % человек, стеноз бронха – 12,1 % пациентов, аномалии развития – 3 % больных. Выделение МБТ имело место у 87,9 % больных, ЛУ-формы выявлены в 90,9 % случаев (монорезистентные – 9,1 %, полирезистентные – 3,0 %, МЛУ – 51,5 %, ШЛУ – 27,3 %) (табл. 2). Ранние рецидивы процесса отмечены у 48,5 % человек, поздние – у 51,5 % пациентов. Их возникновению способствовали большие остаточные изменения после перенесенного туберкулеза (87,9 %), лекарственно-устойчивые формы МБТ (МЛУ – 51,5 %, ШЛУ – 27,3 %), отрыв от лечения (33,3 %), тяжелые сопутствующие заболевания (33,3 %), аномалии развития трахеобронхиального дерева (6,1 %), внелегочная локализация процесса (6,1 %).

Таблица 2

Виды лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом легких

Виды лекарственной устойчивости МБТ	1 группа		2 группа		3 группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лекарственно-чувствительные МБТ	23	40,4	1	11,1	3	9,1
Монорезистентные МБТ	17	29,8	0	0,0	3	9,1
Полирезистентные МБТ	1	1,8	0	0,0	1	3,0
Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ)	13	22,8	6	66,7	17	51,5
Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ)	3	5,3	2	22,2	9	27,3

Примечание: абс. – абсолютные цифры

71,9 % больных 1 группы поступило в стационар в удовлетворительном состоянии, во 2 группе преобладало состояние средней степени тяжести (55,6 %), наиболее тяжелое течение заболевания отмечено в 3 группе (при $\chi^2 = 11,2$ $p < 0,05$) (рис. 1).

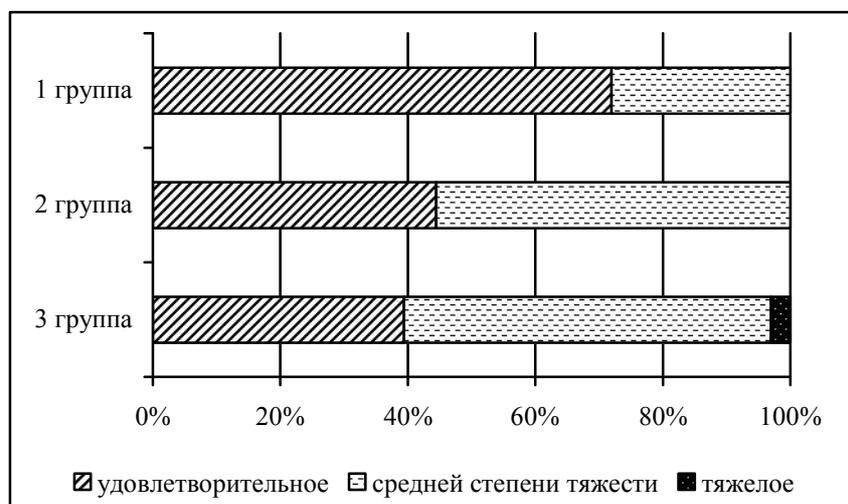


Рис. 1. Состояние больного туберкулезом легких при поступлении в стационар

Прямая зависимость отмечена между давностью процесса, площадью поражения легочной ткани, наличием распада и бактериовыделением. Так, ограниченные процессы были выявлены в 29,8 %, 11,1 % и 9,1 % эпизодов, а деструкция – в 66,7 %, 77,8 % и 84,8 % в 1, 2 и 3 группах, соответственно. Среди впервые выявленных больных достоверно чаще выявлялся инфильтративный туберкулез легких, а при рецидивах – фиброзно-кавернозный (при $\chi^2 = 17,2$ $p < 0,01$) (табл. 3).

Таблица 3

Клинические формы туберкулеза легких

Форма туберкулеза легких	1 группа		2 группа		3 группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Туберкулома	2	3,5	1	11,1	0	0
Инфильтративный туберкулез	38	66,7	7	77,8	12	36,4
Диссеминированный туберкулез	7	12,3	1	11,1	8	24,2
Кавернозный туберкулез	6	10,5	0	0	2	6,1
Фиброзно-кавернозный туберкулез	4	7,0	0	0	10	30,3
Казеозная пневмония	0	0	0	0	1	3,0

Примечание: абс. – абсолютные цифры

Больные 3 группы по сравнению с 1 и 2 группами чаще предъявляли жалобы на похудание ($p = 0,06$) и одышку ($p = 0,001$), тогда как встречаемость остальных симптомов отличалась незначительно. Выявлена прямая взаимосвязь между наличием, видом лекарственной устойчивости МБТ и сроком давности заболевания. Так, при впервые выявленном туберкулезе преобладали лица без ЛУ МБТ и с монорезистентными формами, при обострении – с МЛУ-формами, а при рецидивах – с МЛУ и ШЛУ ($p = 0,004$).

Заключение. Нерегулярное прохождение населением профосмотров, отсутствие наблюдения и превентивной терапии туберкулеза у контактных лиц способствуют развитию распространенных форм болезни в ряде случаев с первичной лекарственной устойчивостью МБТ. У данного контингента процесс заканчивается часто с формированием больших остаточных изменений в легочной ткани, что может привести в дальнейшем к обострению заболевания или его рецидиву. Для рецидивов туберкулеза характерна более выраженная клинико-рентгенологическая картина по сравнению с впервые выявленными процессами. Развитию как ранних, так и поздних рецидивов способствуют большие остаточные изменения в легочной ткани, отрыв больного от лечения или раннее прекращение курса противотуберкулезной терапии, особенно у лиц с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза, а также наличие у них хронических сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, хронические болезни органов дыхания, гепатит и т.д.). С каждым обострением и/или рецидивом процесса течение заболевания утяжеляется, а прогноз к выздоровлению из-за неуклонной тенденции к формированию МЛУ и ШЛУ МБТ ухудшается.

Список литературы

1. Винник, Л. А. Туберкулез : избранные лекции / Л. А. Винник, Е. Н. Стрельцова. – Астрахань : Изд-во АГМА, 1999. – 256 с.
2. Григорьева, Е. А. Пат. 2408278 Рос. Федерация, МПК А61В10/00 Алгоритм определения индивидуальной степени риска рецидива среди излеченных впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких / Е. А. Григорьева, И. Ф. Копылова; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию – № 2009101348/14; заявл. 16.01.2009; опубл. 10.01.2011. Бюл. № 1.
3. Иванова, З. А. Течение хронических заболеваний органов дыхания у лиц, перенесших туберкулез / З. А. Иванова, В. И. Ширманов, Н. В. Арсентьева // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 3. – С. 95–96.
4. Мишин, В. Ю. Особенности диагностики рецидивов туберкулеза органов дыхания / В. Ю. Мишин, С. Н. Жестовских // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 5. – С. 39–42.
5. Плиева, С. Л. Особенности ранних и поздних рецидивов туберкулеза органов дыхания / С. Л. Плиева, П. П. Сельцовский // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 23–27.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – Режим доступа : http://www.businesspravo.ru/Docum/DocumShow_DocumID_84279.html, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 20.12.2013.

7. Пьянзова, Т. В. Клиническая характеристика рецидивов туберкулезного процесса в кемеровской области / Т. В. Пьянзова, Н. В. Лузина, И. Ф. Копылова, С. В. Саранчина, В. Н. Зимина // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 9. – С. 25–28.
8. Серегина, В. А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика рецидивов туберкулеза органов дыхания в Витебской области / В. А. Серегина, А. М. Будрицкий, С. Е. Гапанович, И. В. Кучко, Р. В. Романовский, Н. С. Правада, Т. М. Загорец // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4. – С. 142–145.
9. Скачкова, Е. И. Мониторинг рецидивов туберкулеза : причины и факторы, способствующие развитию рецидивов / Е. И. Скачкова, О. Б. Нечаева, Э. В. Арефьева, Н. В. Ясинецкая / Туберкулез и болезни легких. – 2008. – № 8. – С. 16–19.
10. Шальмін, О. С. Аналіз причин смерті від ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу у хворих з рецидивами специфічного процесу / О. С. Шальмін, О. М. Разнатовська, Р. М. Ясінський, М. В. Бендус, В. С. Логійко, М. В. Осіпова // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 2. – С. 061–063.
11. Bryant, J. M. Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with *Mycobacterium tuberculosis* : a retrospective observational study / J. M. Bryant, S. R. Harris, J. Parkhill, R. Dawson, A. H. Diacon, P. van Helden, A. Pym, A. A. Mahayiddin, C. Chuchottaworn, I. M. Sanne, C. Louw, M. J. Boeree, M. Hoelscher, T. D. McHugh, A. L. Bateson, R. D. Hunt, S. Mwaigwisya, L. Wright, S. H. Gillespie, S. D. Bentley // Lancet Respir Med. – 2013. – Vol. 1, № 10. – P. 786–792.
12. Blöndal, K. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / K. Blöndal, P. Viiklepp, L. J. Guðmundsson, A. Altraja // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2012. – Vol. 16, № 9. – P. 1228–1233. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70231-5. doi: 10.5588/ijtld.12.0037.
13. Garrido, Mda. S. Factors associated with tuberculosis treatment default in an endemic area of the Brazilian Amazon : a case control-study / Mda. S. Garrido, M. L. Penna, T. M. Perez-Porcuna, A. B. de Souza, Lda S. Marreiro, B. C. Albuquerque, F. E. Martínez-Espinosa, S. Bühner-Sékula // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 6. : e39134. doi: 10.1371/journal.pone.0039134.
14. Johnson, J. L. Time until relapse in tuberculosis treatment trials : implication for phase 3 trial design / J. L. Johnson, B. A. Thiel // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186, № 5. – P. 464.
15. Luzze, H. Relapse more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1–2 years post treatment in urban Uganda / H. Luzze, D.F. Johnson, K. Dickman, H. Mayanja-Kizza, A. Okwera, K. Eisenach, M. D. Cave, C. C. Whalen, J. L. Johnson, W. H. Boom, M. Joloba // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 361–367. doi: 10.5588/ijtld.11.0692.
16. Marjani, M. Drug resistance pattern and outcome of treatment in recurrent episodes of tuberculosis / M. Marjani, P. Baghaei, P. Tabarsi, M. Shamaei, D. Mansouri, M. R. A. Masjedi // Velayati East Mediterr Health J. – 2012. – Vol. 18, № 9. – P. 957–961.
17. Schirotti, C. / Recurrent tuberculosis : relapse or reinfection? / C. Schirotti, F. Franzetti // Infez. Med. – 2013. – Vol. 21, № 4. – P. 251–260.
18. Pascopella, L. When tuberculosis comes back : who develops recurrent tuberculosis in California? / L. Pascopella, K. DeRiemer, J. P. Watt, J. M. Flood // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 11 : e26541. doi: 10.1371.
19. Pasipanodya, J. G. A meta-analysis of self-administered vs. directly observed therapy effect on microbiologic failure, relapse, and acquired drug resistance in tuberculosis patients / J. G. Pasipanodya, T. Gumbo / Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 57, № 1. – P. 21–31. doi: 10.1093/cid/cit167.
20. Sukkasem, S. Drug resistance and IS6110-RFLP patterns of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with recurrent tuberculosis in northern Thailand / S. Sukkasem, H. Yanai, S. Mahasirimongkol, N. Yamada, D. Rienthong, P. Palittapongarnpim, S. Khusmith // Microbiol. Immunol. – 2013. – Vol. 57, № 1. – P. 21–29. doi: 10.1111/1348-0421.12000.

References

1. Vinnik L. A., Strel'cova E.N. *Tuberkulez : izbrannye lekciï* [Tuberculosis : selected lectures]. Astrakhan, ASMA, 1999, 256 p.
2. Grigoreva E. A., Kopylova I. F. *Algoritm opredelenija individual'noj stepeni riska recidiva sredi izlechen-nyh v pervye vyjavlennyh bol'nyh infil'trativnym tuberkulezom legkih* [Algorithm for determination the individual risk of relapse among newly diagnosed patients cured with infiltrative pulmonary tuberculosis], RF patent, no. 2408278, 2009.
3. Ivanova Z. A., Shirmanov V. I., Arsent'eva N. V. *Techenie hronicheskikh zabojevanij organov dyhanija u lic, perenessih tuberkulez* [State of chronic respiratory diseases in patients who have had tuberculosis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* [Problems of modern science and education], 2006, no. 3, pp. 95–96.
4. Mishin V. Ju., Zhestovskih S. N. *Osobennosti diagnostiki recidivov tuberkuleza organov dyhanija* [The diagnosis of recurrence of pulmonary tuberculosis]. *Problemy tuberkuleza i boleznej legkih* [Problems of Tuberculosis and Lung Disease], 2005, no. 5, pp. 39–42.
5. Plieva S. L., Sel'covskij P. P. *Osobennosti rannih i pozdnyh recidivov tuberkuljoza organov dyhanija* [Features of early and late recurrence of pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and Lung Disease], 2011, no. 6, pp. 23–27.

6. Prikaz Ministerstva Zdravoohranjenja Rossijskoj Federaciji № 109 ot 21.03.2003 g. «O sovershenstvovanii protivotuberkuleznych meroprijatij v Rossijskoj Federaciji» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 109 dated 21.03.2003 “On improvement of TB control activities in the Russian Federation.”]. Available at: http://www.businesspravo.ru/Docum/DocumShow_DocumID_84279.html (accessed 20 December 2013).
7. Pyanzova T. V., Luzina N. V., Kopylova I. F., Saranchina S. V., Zimina V. N. Klinicheskaja harakteristika recidivov tuberkuljoznogo processa v Kemerovskoj oblasti [Clinical characteristics of recurrence of tuberculosis process in the Kemerovo region]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and Lung Disease], 2012, no. 9, pp. 25–28.
8. Seregina V. A., Budrickij A. M., Gapanovich S. E., Kuchko I. V., Romanovskij R. V., Pravada N. S., Zagorec T. M. Jepidemiologicheskaja i klinicheskaja harakteristika recidivov tuberkuleza organov dyhanija v Vitebskoj oblasti [Epidemiological and clinical characteristics of recurrence of pulmonary tuberculosis in the Vitebsk region]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Bulletin of Vitebsk State Medical University], 2010, no. 4, pp. 142–145.
9. Skachkova E. I., Nechaeva O. B., Aref'eva Je. V., Jasineckaja N. V. Monitoring recidivov tuberkuleza: prichiny i faktory, sposobstvujushhie razvitiyu recidivov [Monitoring recurrent tuberculosis: causes and factors contributing to the development of relapses]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and Lung Disease], 2008, no. 8, pp. 16–19.
10. Shal'min O. S., Raznatovs'ka O. M., Jasins'kyj R. M., Bendus M. V., Logijko V. S., Osipova M. V. Analiz prychny smerti vid VIL/SNID-asocijovanogo tuberkul'ozu u hvoryh z recydyvamy specyfichnogo procesu [Analysis of the causes of death from HIV / AIDS-associated tuberculosis in patients with recurrent specific process]. *Aktual'ni py-tannja farmacevtychnoi' i medychnoi' nauky ta praktyky* [Current issues of pharmaceutical and medical science and practice], 2013, no. 2, pp. 061–063.
11. Bryant J. M., Harris S. R., Parkhill J., Dawson R., Diacon A. H., van Helden P., Pym A., Mahayiddin A. A., Chuchottaworn C., Sanne I. M., Louw C., Boeree M. J., Hoelscher M., McHugh T. D., Bateson A. L., Hunt R. D., Mwaigwisya S., Wright L., Gillespie S. H., Bentley S. D. Whole-genome sequencing to establish relapse or re-infection with *Mycobacterium tuberculosis* : a retrospective observational study. *Lancet Respir Med*, 2013, vol. 1, no. 10, pp. 786–792.
12. Blöndal K., Viiklepp P., Guðmundsson L. J., Altraja A. Predictors of recurrence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*, 2012, vol. 16, no. 9, pp. 1228–1233.
13. Garrido Mda., Penna M. L., Perez-Porcuna T. M., de Souza A. B., Marreiro Lda S., Albuquerque B. C., Martínez-Espinosa F. E., Bühner-Sékula S. Factors associated with tuberculosis treatment default in an endemic area of the Brazilian Amazon : a case control-study. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 6: e39134. doi: 10.1371 / journal.pone.0039134.
14. Johnson J. L., Thiel B. A. Time until relapse in tuberculosis treatment trials : implication for phase 3 trial design. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2012, vol. 186, no. 5, pp. 464.
15. Luzze H., Johnson D. F., Dickman K., Mayanja-Kizza H., Okwera A., Eisenach K., Cave M. D., Whalen C. C., Johnson J. L., Boom W. H., Joloba M. Relapse more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1–2 years post treatment in urban Uganda. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 361–367.
16. Marjani M., Baghaei P., Tabarsi P., Shamaei M., Mansouri D., Masjedi M. R. A. Drug resistance pattern and outcome of treatment in recurrent episodes of tuberculosis. *Velayati East Mediterr Health J*, 2012, vol. 18, no. 9, pp. 957–961.
17. Schirolli C., Franzetti F. Recurrent tuberculosis : relapse or reinfection? *Infez. Med*, 2013, vol. 21, no. 4, pp. 251–260.
18. Pascopella L., DeRiemer K., Watt J. P., Flood J. M. When tuberculosis comes back : who develops recurrent tuberculosis in California? *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 11 : e26541. doi: 10.1371.
19. Pasipanodya J. G., Gumbo T. A meta-analysis of self-administered vs. directly observed therapy effect on microbiologic failure, relapse, and acquired drug resistance in tuberculosis patients. *Clin. Infect. Dis*, 2013, vol. 57, no. 1, pp. 21–31.
20. Sukkasem S., Yanai H., Mahasirimongkol S., Yamada N., Rienthong D., Palittapongarnpim P., Khusmith S. Drug resistance and IS6110-RFLP patterns of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with recurrent tuberculosis in northern Thailand. *Microbiol. Immunol.*, 2013, vol. 57, no. 1, pp. 21–29.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВАРИАНТА «ОТКРЫТОЙ» САНИРУЮЩЕЙ ОПЕРАЦИИ НА УХЕ

Шпотин Владислав Петрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; заведующий отоларингологическим отделением, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 26-01-64, e-mail: shpotin_lor@mail.ru.

Проанализирована клиничко-функциональная эффективность хирургического лечения 134 больных эпителиомой. 75 больным выполнены общепринятые «открытые» санитизирующие операции на ухе, 59 больным – санитизирующая операция по авторской методике (Патент РФ № 2316269 от 26.01.2006 г.), основанная на использовании лоскута на питающей ножке, выкроенного из кожи заушной области. Эффективность оперативного лечения оценена по клиничко-морфологическим и функциональным результатам. Первичные результаты рассмотрены через 2 месяца, отдаленные – через год и более после проведенного лечения. Предложенный усовершенствованный способ «открытой» операции на ухе, способствующий ускорению эпидермизации и профилактике «болезни оперированного уха», позволяет получить хорошие клиничко-морфологические и функциональные результаты, в том числе и в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: *Хронический гнойный средний отит, рецидив, сосцевидный отросток, санитизирующая операция, эффективность лечения, тугоухость.*

CLINICAL AND FUNCTIONAL EFFICIENCY OF MODIFIED VERSION OF “OPEN” SANITIZING EAR SURGERY

Shpotin Vladislav P., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, Head of Otolaryngology Department of “Aleksandro-Mariinsky regional clinical hospital”, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel: (8512) 26-01-64, e-mail: shpotin_lor@mail.ru.

The article analyzes the clinical and functional effectiveness of surgical treatment of 134 patients with epitympanitis. 75 patients underwent conventional “open” sanitizing ear surgery, 59 patients – sanitizing surgery according to the author's technique (RF Patent, No 2316269 dated 26.01.2006), based on the use of the pedicle flap, the cut of the skin behind the ear. Effectiveness of surgical treatment was assessed by clinical and morphological and functional results. Primary outcomes were examined after 2 months, distant – a year or more after the treatment. The proposed improved method of “open” surgery on the ear, contributing to accelerating the epidermalization and preventing “operated ear disease”, enables to obtain good clinical and morphological and functional results, including in the late postoperative period.

Key words: *Chronic suppurative otitis media, relapse, mastoid process, sanitizing surgery, treatment effectiveness, hearing loss.*

Введение. Из практики оториноларингологии известно много способов хирургического лечения хронического гнойного среднего отита (ХГСО). Наиболее распространенные из них: радикальная операция на среднем ухе [10], операции, выполняемые по «открытому способу», – консервативно-радикальные, модифицированные радикальные, радикальные с тимпанопластикой и др. [5], и выполняемые по «закрытому способу» – интактная канальная мастоидэктомия [3], раздельная аттикоантромия [7] и др.

Несмотря на успешное решение многих вопросов хирургического лечения больных ХГСО, продолжают дискуссии относительно выбора того или иного метода санитизирующей операции [2, 8, 14, 16, 17, 21].

К недостаткам радикальной и «открытых» операций относят: наличие открытой мастоидальной полости, за которой требуется систематический уход; часто наблюдаемая «болезнь трепанационной полости», связанная в основном с неполной эпидермизацией [6], отореей и рецидивом холестеатомы [18, 19, 20]; необходимость повторных функциональных хирургических вмешательств [9, 11].

Данные литературы свидетельствуют о том, что продолжающийся воспалительный процесс наблюдается у 15–35 % пациентов, перенесших санирующую операцию на ухе [1, 4, 6, 13, 15].

Цель: предложить модифицированный вариант «открытой» санирующей операции на ухе, оценить его клиничко-функциональную эффективность.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование и хирургическое лечение 134 больных эптитимпанитом в возрасте от 18 до 68 лет (в среднем $39,3 \pm 1,47$ года). У 49 (36,5 %) человек диагностированы различные сочетания отогенных осложнений, потребовавшие срочного хирургического лечения: у 31 пациента констатированы внутричерепные осложнения, у 16 больных – парез лицевого нерва, у 11 человек – тромбоз сигмовидного синуса, у 9 пациентов – сепсис. В исследование вошли и 45 больных с рецидивом ХГСО после ранее выполненных санирующих операций.

Для анализа полученных результатов из обследованных больных были сформированы две клинические группы по выполненным вариантам «открытой» санирующей операции на ухе. В контрольную группу вошли 75 больных эптитимпанитом, оперированных на ухе по общепринятым «открытым» методикам. Основную группу составили 59 больных эптитимпанитом, которым выполнена санирующая операция на ухе по описанной ниже методике (Патент РФ № 2316269 от 26.01.2006 г.) [12].

Операцию выполняли следующим образом: под интубационным наркозом производили разрез кожи и мягких тканей в заушной области по месту прикрепления ушной раковины. Мягкие ткани отсепаровывали, обнажали площадку сосцевидного отростка. Проводили трепанацию сосцевидного отростка. «Мостик» не спиливали. Выполняли Т-образную пластику наружного слухового прохода, с формированием двух кожных лоскутов – верхнего и нижнего, которые подшивали к надкостнице заушной области (рис. 1). Далее под операционным микроскопом после ревизии барабанной полости и удаления патологических элементов выполняли один из вариантов тимпаноластики. Из задне-верхней стенки наружного слухового прохода формировали кожный лоскут на ножке и им укрывали дефект барабанной перепонки (при небольших перфорациях), либо свободный хрящевой трансплантат (при обширных перфорациях). Для увеличения фронта эпидермизации мастоидальной послеоперационной полости из заушной области выкраивали второй кожный лоскут на питающей ножке шириной около 1 см с основанием у нижнего угла раны такой длины, чтобы им удалось прикрыть адитус. Выкраенный лоскут укладывали на дно мастоидальной полости до адитуса и фиксировали к нижнему кожному лоскуту, сформированному при пластике наружного слухового прохода. При необходимости лоскутом прикрывали деструктивные дефекты верхней и задней стенок мастоидальной полости (рис. 2). На заушную рану послойно накладывали узловые швы. Основание кожного лоскута дезэпителизировали для предотвращения образования свища.

Таким образом, формировали мастоидальную полость, изолированную от барабанной полости, но открывающуюся в наружный слуховой проход. Звукопроводение при этом улучшалось за счет удаления патологических элементов из барабанной полости и выполнения тимпаноластики. При возможных обострениях воспаления экссудат выделялся непосредственно в наружный слуховой проход, минуя барабанную полость и как следствие сохранялась звукопроводящая система.

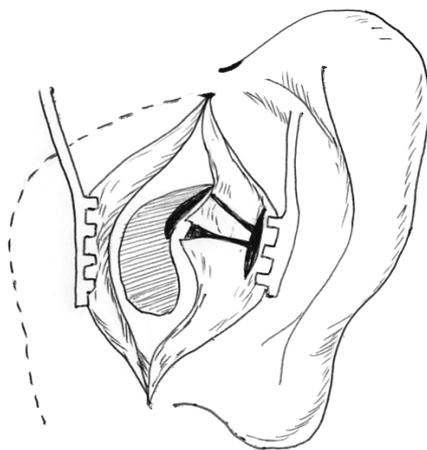


Рис. 1. Схема формирования кожных лоскутов при санирующей операции по «открытому» способу



Рис. 2. Схема укладывания сформированных кожных лоскутов на питающих ножках

Эффективность оперативного лечения оценивали по клинико-морфологическим и функциональным результатам. Первичные результаты рассматривали через 2 месяца, отдаленные – через год и более после проведенного лечения. Клинико-морфологические результаты трактовали как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. К функциональным показателям относили изменение слуха в сравнении с исходными данными тональной аудиометрии и уменьшение костно-воздушного интервала.

Результаты лечения оценивали как хорошие, если в оперированном ухе отсутствовали клинические признаки воспаления, заболевание не рецидивировало. Тимпанопластический лоскут имел вид целостной подвижной мембраны. Пациенты отмечали заметное улучшение слуха.

В группу с удовлетворительными результатами относили больных с признаками воспаления среднего уха по типу мукозита, не требующими реоперации с saniрующей целью. Неотимпанальная мембрана была ограниченно подвижной или имела «сухую» центральную перфорацию. Прирост слуха был незначительным и не ухудшался в отдаленном послеоперационном периоде.

Неудовлетворительными считали результаты, когда возникал рецидив заболевания, была установлена необходимость повторного хирургического вмешательства для достижения санации. Отмечалось ухудшение слуха по сравнению с дооперационным.

Результаты исследования и их обсуждение. Через 2 месяца после проведенной «открытой» операции результат лечения удалось проследить у 71 человека, оперированных по стандартной методике, и у 56, оперированных модифицированным способом, через год операции – у 64 человек и 52 пациентов, соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Результаты хирургического лечения больных ХГСО, оперированных по «открытым» методикам

Результат	«Открытая» операция на ухе по обычной методике, n = 75				Авторский способ «открытой» операции на ухе, n = 59			
	Через 2 мес. после операции, n = 71		Через год после операции, n = 64		Через 2 мес. после операции, n = 56		Через год после операции, n = 52	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хороший	57	80,2	37	57,8	46	82,1	41	78,8
Удовлетворительный	10	14,1	15	23,4	7	12,5	8	15,3
Неудовлетворительный	4	5,6	12	18,7	3	5,4	3	5,8

Хорошие клинико-морфологические итоги хирургического лечения в ранние сроки после операции в обеих группах были почти одинаковы – 80,2 и 82,1 %. Через год после операции число больных с хорошим эффектом обычной «открытой» операции на ухе сократилось до 57,8 % ($p < 0,05$), в 3 раза выросло число больных с неудовлетворительными результатами, что обусловлено неполной эпидермизацией и возобновлением гнойного воспаления ($p < 0,05$). У больных, оперированных авторским способом, удалось достичь стойкого saniрующего эффекта: через год после операции доля пациентов с хорошими, удовлетворительными и неудовлетворительными результатами практически не изменилась. Динамическое наблюдение за больными в течение 3 лет показало сохранение результатов хирургического лечения.

Через 2 месяца после обычной «открытой» операции на ухе улучшение слуха отмечено у 55 (77,4 %) из 71 прооперированного, у 32,4 % из них прирост слуха был не менее 20 дБ. У 14 (19,7 %) пациентов в эти сроки после операции уменьшения костно-воздушного интервала не отмечено, у двоих слух ухудшился. Через год функциональные результаты лечения удалось сохранить только у 59,1 % пациентов, причем доля пациентов со значительным улучшением слуха сократилась до 14 % ($p < 0,05$), у 10 % больных костно-воздушный интервал вернулся к дооперационному уровню. Средние цифры костно-воздушного интервала у этих пациентов через 2 месяца после операции составляли $17,1 \pm 4,9$ дБ ($p < 0,05$ к дооперационному – $31,1 \pm 5,9$ дБ), через год после операции – $25,3 \pm 7,2$ дБ (табл. 2).

Таблица 2

Функциональные результаты лечения больных ХГСО, оперированных по «открытым» методикам

Пороги воздушного звукотранс- миссии	«Открытая» операция на ухе по обычной методике, n = 75				Авторский способ «открытой» операции на ухе, n = 59			
	Через 2 мес. после операции, n = 71		Через год после операции, n = 64		Через 2 мес. после операции, n = 56		Через год после операции, n = 52	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Улучшение:	55	77,4	42	65,6	40	71,4	35	67,3
+ 21–30 дБ	23	32,4	9	14,0	21	37,5	18	34,6
+ 10–20 дБ	32	45,1	33	51,5	19	33,9	17	32,7
Без перемен	14	19,7	19	29,6	14	25,0	15	28,8
Ухудшение	2	2,8	3	4,6	2	3,6	2	3,8

У больных эпитимпанитом, оперированных по авторской «открытой» методике, через 2 месяца после операции соотношение функциональных результатов отличалось от группы сравнения незначительно. При контрольном аудиологическом обследовании через год после операции отмечено сохранение количества пациентов (34,6 %) с улучшением слуха более 20 дБ по сравнению с ранним послеоперационным периодом. Костно-воздушный интервал сохранился уменьшенным у 35 (67,3 %) больных, у 18 (34,6 %) из них слух улучшился более чем на 20 дБ ($p < 0,05$ к группе сравнения). Наибольшее улучшение слуха наблюдалось в зоне речевых частот. Средние цифры костно-воздушного интервала у этих больных через 2 месяца после операции составляли $15,9 \pm 4,8$ дБ ($p < 0,05$ к дооперационному – $31,1 \pm 5,9$ дБ), через год после операции – $20,9 \pm 6,4$ дБ.

Ухудшение слуха у больных, оперированных по «открытым» методикам, не зависело от выбора способа операции, что в основном было связано со сложностями технического плана по реконструкции звукопроводящей системы, а также появлением сенсоневрального компонента тугоухости. В сроки до 3 лет прослеживалось незначительное снижение слуха у части больных по сравнению с уровнем, достигнутым в течение первого года после операции.

Заключение. Предложенный усовершенствованный способ «открытой» операции на ухе, способствующий ускорению эпидермизации и профилактике «болезни оперированного уха», позволяет получить хорошие клинико-морфологические и функциональные результаты, в том числе и в отдаленном послеоперационном периоде.

Список литературы

1. Аникин, И. А. Хирургическая тактика при повторных операциях на среднем ухе / И. А. Аникин, С. В. Астащенко, Б. А. Заварзин // Российская оториноларингология. – 2008. – № 4. – С. 3–8.
2. Астащенко, С. В. Интраоперационные находки у больных хроническим гнойным средним отитом, перенесших ранее антротомию / С. В. Астащенко, И. А. Аникин // Российская оториноларингология. – 2011. – № 2. – С. 25–31.
3. Атлас оперативной оториноларингологии / под ред. проф. В. С. Погосова. – М. : Медицина, 1983. – 416 с.
4. Бобров, В. М. Реоперация на ухе и хирургическая тактика после ранее произведенной радикальной операции / В. М. Бобров // Вестник оториноларингологии. – 1994. – № 3. – С. 35–40.
5. Борисенко, О. Н. Клинико-экспериментальное обоснование методов хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Н. Борисенко. – Киев, 2001. – 38 с.
6. Волошина, И. А. Послеоперационное воспаление в трепанационных полостях височной кости / И. А. Волошина, А. А. Миронов // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 2. – С. 56–58.

7. Гусаков, А. Д. Реконструкция звукопроводящего аппарата при закрытых вариантах функционально-реконструктивных операций у больных хроническим гнойным средним отитом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Д. Гусаков. – Запорожье, 1985. – 25 с.
8. Мухамедов, И. Т. Современные аспекты хирургического лечения тугоухости : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. Т. Мухамедов. – М., 2009. – 33 с.
9. Полякова, С. Д. Функциональные результаты операций «закрытого» и «открытого» типов на среднем ухе / С. Д. Полякова // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 23–25.
10. Преображенский, Ю. Б. Очерки по истории радикальной операции уха (за 100-летнее развитие) / Ю. Б. Преображенский // Вестник оториноларингологии. – 1992. – № 4. – С. 39–42.
11. Семенов, Ф. В. Анализ некоторых причин рецидива хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде / Ф. В. Семенов, В. А. Ридненко, С. В. Немцева // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 3. – С. 48–49.
12. Шпотин, В. П. Пат. 2316269 Рос. Федерация, МПК А61В17/00 Способ хирургического лечения хронических гнойных средних отитов / В. П. Шпотин, А. И. Проскурин; заявитель и патентообладатель В. П. Шпотин. – 2006102403/14; заявл. 26.01.2006; опубл. 10.02.2008. Бюл. № 4.
13. Beutner, D. Long-term results following mastoid obliteration in canal wall down tympanomastoidectomy / D. Beutner, R. Stumpf, T. Zahner // *Laringorhinootologie*. – 2007. – Vol. 86, № 12. – P. 853–861.
14. Cruz, O. L. Efficacy of surgical treatment of chronic otitis media / O. L. Cruz, C. A. Kasse, F. D. Leonhart // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2003. – Vol. 128, № 2. – P. 263–269.
15. Fernandez, C. M. Intracranial otogenic complications. A persising problem / C. M. Fernandez, G. Samuel, G. L. Steinberg // *Laryngoscope*. – 1986. – Vol. 96, № 3. – P. 272–278.
16. Kanemaru, S. An early mastoid cavity epithelialization technique using a postauricular pedicle periosteal flap for canal wall-down tympanomastoidectomy / S. Kanemaru, H. Hiraumi, K. Omori, H. Takahashi, J. Ito // *Acta Otolaryngol. Supp*. – 2010. – № 563. – P. 20–23.
17. Marchioni, D. Selective epitympanic dysventilation syndrome / D. Marchioni, M. Alicandri-Ciuffelli, G. Molteni, F. L. Artioli, E. Genovese, L. Presutti // *Laryngoscope*. – 2010. – Vol. 120, № 5. – P. 1028–1033.
18. Montesano, L. Otitis externa en paciente con cavidad mastoidea radical / L. Montesano, A. Arribi, A. Del Palacio // *Enferm Infecc Microbiol Clin*. – 1998. – Vol. 16, № 1. – P. 35–37.
19. Premachandra, D. J. Treatment of postoperative otorrhea by grafting of mastoid cavities with cultured autologous epidermal cell / D. J. Premachandra, B. M. Woodward, C. M. Milton, R. J. Sergeant, J. W. Fabre // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335, № 8686. – P. 365–367.
20. Somers, T. Treatment of chronic postoperative otorrhea with cultured keratinocyte sheets / T. Somers, G. Verbeken, S. Vanhalle, B. Delaue, L. Duinslaeger, P. Govaerts, E. Offeciers // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. – 1997. – Vol. 106, № 1. – P. 15–21.
21. Takahashi, H. Mastoid obliteration combined with soft-wall reconstruction of posterior ear canal / H. Takahashi, T. Ivanaga, S. Kaieda, T. Fukuda, H. Kumagami, K. Takasaki, S. Hasebe, K. Funabiki // *Oto-Rhino-Laryngology*. – 2007. – Vol. 264, № 8. – P. 867–871.

References

1. Anikin I. A., Astashhenko S. V., Zavarzin B. A. Hirurgicheskaja taktika pri povtornyh operacijah na srednem uhe [Tactics in repeated surgeries on the middle ear]. *Rossijskaja otorinolaringologija* [Russian otorhinolaryngology], 2008, no. 4. pp. 3–8.
2. Astashhenko S. V., Anikin I. A. Intraoperacionnye nahodki u bol'nyh hronicheskim gnojnym srednim otitom, perenessih ranee antrotomiju [Intraoperative findings in patients with chronic suppurative otitis media who underwent antrotomy]. *Rossijskaja otorinolaringologija* [Russian otorhinolaryngology], 2011, no. 2, pp. 25–31.
3. *Atlas operativnoj otorinolaringologii* [Atlas of Operational Otorhinolaryngology]. Ed. prof. V. S. Pogosov. Moscow, Medicina, 1983, 416 p.
4. Bobrov V. M. Reoperacija na uhe i hirurgicheskaja taktika posle ranee proizvedennoj radikal'noj operacii [Reoperation on the ear and surgical tactics after radical surgery] / V. M. Bobrov // *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of the Otorinolaryngology], 1994, no. 3, pp. 35–40.
5. Borisenko O. N. *Kliniko-jeksperimental'noe obosnovanie metodov hirurgicheskogo lechenija bol'nyh hronicheskim gnojnym srednim otitom. Avtoreferat dissertacii doktora medicinskih nauk* [Clinical and experimental study of methods of surgical treatment of chronic suppurative otitis media. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Kiev, 2001, 38 p.
6. Voloshina I. A., Mironov A. A. Posleoperacionnoe vospalenie v trepanacionnyh polostjah visochnoj kosti [Postoperative inflammation in the cavities of the temporal bone trephine]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of the Otorinolaryngology], 2004, no. 2, pp. 56–58.
7. Gusakov A. D. *Rekonstrukcija zvukoprovodjashhego apparata pri zakrytyh variantah funkcional'no-rekonstruktivnyh operacij u bol'nyh hronicheskim gnojnym srednim otitom. Avtoreferat dissertacii doktora medicinskih nauk* [Reconstruction conductive apparatus in sealed variants functionally reconstructive surgery in patients with chronic suppurative otitis media. Abstract thesis of Doctor of Medical Sciences]. Zaporozhia, 1985, 25 p.

8. Muhamedov I. T. *Sovremennye aspekty hirurgicheskogo lechenija tugouhosti. Avtoreferat dissertacii doktora medicinskih nauk* [Modern aspects of surgical treatment of hearing loss. Abstract thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 33 p.
9. Poljakova S. D. Funkcional'nye rezul'taty operacij «zakrytogo» i «otkrytogo» tipov na srednem uhe [Functional results of surgery of the “closed” and “open” types of middle ear]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of the Otorinolaringology], 2010, no. 5, pp. 23–25.
10. Preobrazhenskij Yu. B. Oчерki po istorii radikal'noj operacii uha (za 100-letnee razvitie) [Essays on the history of radical surgery of the ear (for a 100-year development)]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of the Otorinolaringology], 1992, no. 4, pp. 39–42.
11. Semenov F. V., Ridnenko V. A., Nemtseva S. V. Analiz nekotoryh prichin recidiva hronicheskogo gnojnogo srednego otita v posleoperacionnom periode [Analysis of some causes of relapse of chronic suppurative otitis media in the postoperative period]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of the Otorinolaringology], 2005, no. 3, pp. 48–49.
12. Shpotin V. P., Proskurin A. I. *Sposob hirurgicheskogo lechenija hronicheskikh gnojnyh srednih otitov* [Method of surgical treatment of chronic suppurative otitis media]. RF patent, no. 2316269, 2006.
13. Beutner D., Stumpf R., Zahner T. Long-term results following mastoid obliteration in canal wall down tympanomastoidectomy. *Laringorhinootologie*, 2007, vol. 86, no. 12, pp. 853–861.
14. Cruz O. L., Kasse C. A., Leonhart F. D. Efficacy of surgical treatment of chronic otitis media. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2003, vol. 128, no. 2, pp. 263–269.
15. Fernandez C. M., Samuel G., Steinberg G. L. Intracranial otogenic complications. A persising problem. *Laryngoscope*, 1986, vol. 96, no. 3, pp. 272–278.
16. Kanemaru S., Hiraumi H., Omori K., Takahashi H., Ito J. An early mastoid cavity epithelialization technique using a postauricular pedicle periosteal flap for canal wall-down tympanomastoidectomy. *Acta Otolaryngol. Supp.*, 2010, no. 563, pp. 20–23.
17. Marchioni D., Alicandri-Ciufelli M., Molteni G., Artioli F. L., Genovese E., Presutti L. Selective epitympanic dysventilation syndrome. *Laryngoscope*, 2010, vol. 120, no. 5, pp. 1028–1033.
18. Montesano L., Arribi A., Del Palacio A. Otitis externa en paciente con cavidad mastoidea radical. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 1998, vol. 16, no. 1, pp. 35–37.
19. Premachandra D. J., Woodward B. M., Milton C. M., Sergeant R. J., Fabre J. W. Treatment of postoperative otorrhea by grafting of mastoid cavities with cultured autologous epidermal cell. *Lancet*, 1990, vol. 335, no. 8686, pp. 365–367.
20. Somers T., Verbeken G., Vanhalle S., Delaeu B., Duinslaeger L., Govaerts P., Offeciers E. Treatment of chronic postoperative otorrhea with cultured keratinocyte sheets. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1997, vol. 106, no. 1, pp. 15–21.
21. Takahashi H., Ivanaga T., Kaieda S., Fukuda T., Kumagami H., Takasaki K., Hasebe S., Funabiki K. Mastoid obliteration combined with soft-wall reconstruction of posterior ear canal. *Oto-Rhino-Laryngology*, 2007, vol. 264, no. 8. – pp. 867–871.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ ДЛЯ «АСТРАХАНСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЖУРНАЛА»

«Астраханский медицинский журнал» публикует научные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы по всем разделам медицины. Статьи всех авторов публикуются бесплатно. Периодичность издания – 4 номера в год.

При предоставлении статьи в редакцию «Астраханского медицинского журнала» авторам необходимо строго соблюдать следующие правила.

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.
2. Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также на электронном носителе. Текст печатается в формате А4 через 1 интервал (шрифт Times New Roman) с шириной полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

3. На первой странице одного экземпляра рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием автора, ответственного за контакты с редакцией (его фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

4. На первой странице рукописи указываются сопроводительные сведения: 1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края); 2) название статьи (по центру, заглавными буквами, размер шрифта 11); 3) имя, отчество, фамилия автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11).

5. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи.

6. Далее следует перевод на английский язык данных, указанных в пунктах 4 и 5, в той же последовательности.

7. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11. Возможна публикация на английском языке. Материал оригинальных статей должен включать в себя разделы: введение, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение. Объем оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, а объем обзорных статей – 16 страниц, включая таблицы, рисунки и список цитируемой литературы (не менее 20 названий – для оригинальных работ и не менее 30 названий – для обзоров). Все сокращения слов и аббревиатуры, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. Общепринятые сокращения должны приводиться в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – в соответствии с рекомендациями ИЮПАК. В статье должно быть использовано минимальное количество таблиц (обязательно с заголовками), графиков, рисунков или фотографий с подрисуночными подписями. Графики и диаграммы должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph». Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть представлены через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

8. После основного текста статьи должен следовать список литературы (размер шрифта 10), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственные русскому языкам, затем – иностранные. Для статей в списке необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название статьи, название журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов и название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22]. Список литературы должен быть современным и всесторонне отражать текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса.

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕД-пресс-информ, 2007. – 328 с.
2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.
3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев и др.; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева и др. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // *Nephrology*. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

9. Далее следует список литературы (References), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, название русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. Funkcional'nye proby v kardiologii [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bljejk P. G. Sovremennye predstavlenija ob anemii pri pochechnoj nedostatochnosti [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologija i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinhasov B. B. Sposob opredelenija biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti starenija [The way of definition of man's biological age and senility speed]. RF patent, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostej studentov v adaptacii k uchebnoj dejatel'nosti. Avtoreferat dissertacii kandidata biologicheskikh nauk [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract thesis of candidate of biological sciences]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. *Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vjazovaja I. P., Timofeeva N. V. Issledovanie detoksirujushhej funkcii pečeni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detej s razlichnoj somaticheskoi patologiej [The investigation of liver detoxifying function according to restoring blood glutathione in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnyh trudov Astrahanskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan state medical academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov, E. V. Voprosy organizacii statisticheskogo ucheta dejatel'nosti uchrezhdenij zdravoohraneniya po okazaniyu jekstrennoj medicinskoj pomoshhi naseleniju [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population.]. *Materialy nauchno-prakticheskoi konferencii «Zdorov'e naselenija v sovremennyh uslovijah»* [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya i social'nogo razvitija RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii jepidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naselenija Rossijskoj Federacii» [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

10. Статья должна быть тщательно выверена авторами.

11. Представление в редакцию для публикации работ уже опубликованных или отправленных в другие издания, не допускается.

12. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение присланных рукописей.

13. Статьи, получившие отрицательное заключение рецензента, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

14. Статьи, оформленные с нарушением изложенных правил, редакцией не принимаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
АГМА, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2014

ТОМ 9

№ 1

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров

Литературное редактирование – И.В. Иванова

Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Подписан в печать – 28.03.2014

Уч. печ. л. – 8,1

Заказ № 3660

Тираж 500 экз. (Первый завод – 130 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе АГМА.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121