

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 11
№ 2

АСТРАХАНЬ – 2016

***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 11
№ 2

ASTRAKHAN – 2016

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2016

Том 11

№ 2

Редакционная коллегия

Главный редактор

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Заместители главного редактора

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор (Астрахань)

А.Л. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Д.Л. ТЕПЛАЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

Г.В. ТЫМИНСКИЙ – доктор медицинских наук, президент Европейского научного общества (Германия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Волгоград)

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор, главный редактор «International Journal of Internal Medicine», профессор Медицинской школы Университета Крагуеваца (Сербия)

Н.Д. ЮЩУК – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Редакционный совет

Р.Р. БЕКТАЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

А.В. ВОРОНКОВ – доктор медицинских наук (Пятигорск)

И.Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

Д.Ш. ДУБИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

С. ЭРХАРТ – PhD, доцент (Люксембург)

Р.С. АРАКЕЛЬЯН – кандидат медицинских наук (Астрахань)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-26040 от 10.11.2006 (изменения от 20.01.2015, свидетельство ПИ № ФС77-60575)

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281

© Издательство «ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ», 2016

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

2016

Volume 11

№ 2

Editorial Board

Editor-in-Chief

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Deputy Editors-in-Chief

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

E.G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

Members of Editorial Board

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

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

N.A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

T.S. KIRILLOVA – Doctor of Philological Sciences, Professor (Astrakhan)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)

N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

B.N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

C.P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)

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

E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

D.L. TEPLYI – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)

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

G.V. TYMINSKIY – Doctor of Medical Sciences, President of European Scientific Society (Germany)

I.N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)

V. JURISIC – MD, PhD, Professor, Editor-in-Chief «International Journal of Internal Medicine», Professor of Medical School of Kraguevatsa University (Serbia)

N.D. YUSHCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

Editorial Council

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

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

A.V. VORONKOV – Doctor of Medical Sciences (Pyatigorsk)

I.L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)

D.SH. DUBINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

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

O.S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S. EHRHART – PhD, Associate Professor (Luxembourg)

R.S. ARAKELYAN – Candidate of Medical Sciences (Astrakhan)

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 № FS77-26040 dated 10.11.2006

(changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

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

© Publisher “SBEI HPE ASMU”, 2016

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.В. Алешкин, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев, Х.М. Галимзянов, О.В. Рубальский, Д.Л. Теплый, А.Х. Ахминеева, И.А. Киселева, С.С. Бочкарева, Е.Е. Рубальская, Е.О. Рубальский, К.Н. Смирнова, Э.Р. Зилькарнеев, А.Д. Теплый</i> Бактериофаги в инфекционной патологии. Часть I: История исследований до широкого применения антибиотиков.....	8
<i>Н.В. Зур, А.Ю. Миронов, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев, Е.Е. Рубальская, М.С. Афанасьев, Е.О. Рубальский</i> Актуальные аспекты лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции.....	16
<i>О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко, Х.М. Галимзянов, О.А. Башкина</i> Вирусные нейроинфекции у детей.....	33
<i>О.С. Полунина, А.И. Аксенов</i> Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда.....	42
<i>А.Е. Сарбасова, С.П. Синчихин, О.Б. Мамиев, З.Д. Джуманова, М.М. Карнаух</i> Кесарево сечение в современном акушерстве: эпидемиология, значение для предупреждения акушерской и перинатальной патологии, осложнения.....	57

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>И.М. Ариба, И.В. Раковская, О.И. Бархатова, Г.А. Левина, Л.Г. Горина, Н.А. Гамова, С.А. Гончарова</i> Инфицированность микоплазмами обезьян, находящихся в условиях неволи и вновь привезенных из Танзании.....	64
<i>А.Е. Лазько, А.Ф. Вовченко</i> Гистохимические изменения миокарда при воздействии хронической алкогольной интоксикации.....	70
<i>Ю.В. Нестеров, А.С. Чумакова, Д.Л. Теплый</i> Изменение активности супероксиддисмутазы, каталазы и свободнорадикальных процессов в легочной ткани крыс разного постнатального возраста при тепловом стрессе.....	75
<i>Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, Б.И. Кантемирова, Х.М. Галимзянов, Н.Б. Касимова</i> Цитокиновый профиль у больных туберкулезом легких.....	84
<i>А.Л. Ясенявская, М.У. Сергалиева, М.А. Самотруева, М.В. Мажитова</i> Экспериментальное подтверждение формирования состояния повышенной тревожности в условиях информационного воздействия.....	92

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>А.Н. Деточкин, В.А. Зурнаджьянц, Н.А. Деточкина, М.М. Карнаух</i> Результаты миниинвазивного лечения паразитарных абсцессов печени.....	99
<i>Н.В. Костенко, Ю.П. Титова, М.М. Карнаух</i> Анализ послеоперационного периода у пациентов с кишечной стомой.....	104
<i>Ю.В. Назарочкин, М.А. Гриб, В.Я. Валеева, Е.В. Бутырина, А.А. Обьетанов</i> Остеохондропластическая трахеопатия – патоморфоз протяженного ларинготрахеального стеноза.....	113

<i>О.В. Петрова, Е.Р. Жукова, О.И. Мурыгина, Е.В. Смельцова, О.Г. Бондаренкова, А.В. Ушаков, С.А. Шашин, В.А. Зурнаджьянц, Д.Г. Тарасов</i> Референтные значения глюкозы и общего холестерина у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического биохимического анализатора «Plab 300 plus».....	118
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	126

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- A.V. Aleshkin, V.A. Aleshkin, S.S. Afanasjev, Kh.M. Galimzyanov, O.V. Rubalsky, D.L. Teplyi, A.Kh. Akhmineeva, I.A. Kiseleva, S.S. Bochkareva, E.E. Rubalskaya, E.O. Rubalskii, K.N. Smirnova, E.R. Zul'karneev, A.D. Teplyi*
Bacteriophages in infectious pathology.
Part I: The history of studies before the widespread use of antibiotics.....8
- N.V. Zur, A.Yu. Mironov, V.A. Aleshkin, S.S. Afanasjev, E.E. Rubalskaya, M.S. Afanasjev, E.O. Rubalskii*
Actual aspects of laboratory diagnostics of urogenital chlamydial infections.....16
- O.G. Kimirilova, G.A. Kharchenko, Kh.M. Galimzyanov, O.A. Bashkina*
Viral neuroinfections in children.....33
- O.S. Polunina, A.I. Aksenov*
Significance of the system of matrix proteins and their inhibitors in genesis of cardiovascular pathology and myocardial remodeling.....42
- A.E. Sarbasova, S.P. Sinchikhin, O.B. Mamiev, Z.D. Dzhumanova, M.M. Karnaukh*
Cesarean section in modern obstetrics: epidemiology, importance for prevention of obstetric and perinatal pathology, complications.....57

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- I.M. Arshba, I.V. Rakovskaya, O.I. Barkhatova, G.A. Levina, L.G. Gorina, N.A. Gamova, S.A. Goncharova*
Mycoplasma infection in colony living monkeys and in monkeys newly imported from Tanzania.....64
- A.E. Laz'ko, A.F. Vovchenko*
Histochemical changes in the myocardium when exposed to chronic alcoholic intoxication.....70
- Yu.V. Nesterov, A.S. Chumakova, D.L. Teplyi*
Changes of activity of superoxide dismutase, catalase and level of free-radical processes in pulmonary tissue of rats of different postnatal age at the thermal stress.....75
- L.G. Tarasova, E.N. Strel'tsova, B.I. Kantemirova, Kh.M. Galimzyanov, N.B. Kasimova*
Cytokine profile in patients with pulmonary tuberculosis.....84
- A.L. Yasenyavskaya, M.U. Sergaliyeva, M.A. Samotrueva, M.V. Mazhitova*
Experimental confirmation of formation of high anxiety under the information exposure.....92

AID TO PRACTICAL DOCTOR

- A.N. Detochkin, V.A. Zurnadzh'yants, N.A. Detochkina, M.M. Karnaukh*
Results of minimally invasive treatment of parasitic liver absces.....99
- N.V. Kostenko, Y.P. Titova, M.M. Karnaukh*
Analysis of the postoperative period in patients with intestinal stoma.....104
- Yu.V. Nazarochkin, M.A. Grib, V.Ya. Valeeva, E.V. Butyrina, A.A. Ob"etanov*
Osteochondroplastic tracheopathy – pathomorphism of the extended laryngotracheal stenosis.....113

*O.V. Petrova, E.R. Zhukova, O.I. Murygina,
E.V. Smel'tsova, O.G. Bondarenkova, A.V. Ushkov,
S.A. Shashin, V.A. Zurnadzh'yants, D.G. Tarasov*
Reference values of glucose and total cholesterol
when using automatic biochemical analyzer "Ilab 300 plus".....118

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....126

УДК 579.6: 616.9

03.02.00 – Общая биология

© А.В. Алешкин, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев,
Х.М. Галимзянов, О.В. Рубальский, Д.Л. Теплый,
А.Х. Ахминеева, И.А. Киселева, С.С. Бочкарева,
Е.Е. Рубальская, Е.О. Рубальский, К.Н. Смирнова,
Э.Р. Зилькарнеев, А.Д. Теплый, 2016.

14.01.00 – Клиническая медицина

14.03.00 – Медико-биологические науки

БАКТЕРИОФАГИ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ. ЧАСТЬ I: ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ДО ШИРОКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ

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

Алешкин Владимир Андрианович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Рубальский Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: rubalsky.innovation@gmail.com.

Теплый Давид Львович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, заведующий кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, каб. 217, тел.: (8512) 52-49-95 (доб. 111), e-mail: dima.teplyi@yandex.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-36-55, e-mail: asmafordec@mail.ru.

Киселева Ирина Анатольевна, научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: irina6804@mail.ru.

Бочкарева Светлана Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: cip1989@gmail.com.

Рубальская Елена Евгеньевна, заведующая лабораторией клинической лабораторной диагностики научно-исследовательского Института краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Рубальский Евгений Олегович, специалист по инновационной работе Центра поддержки технологий и инноваций, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; младший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Смирнова Камилла Николаевна, магистрант кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, каб. 217, тел.: (8512) 52-49-95 (доб. 111), e-mail: kamila.smirnova@mail.ru.

Зулькарнеев Эльдар Ринатович, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; аспирант кафедры микробиологии и вирусологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: elzz89@mail.ru.

Теплый Александр Давидович, аспирант кафедры микробиологии и вирусологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: tkleon@mail.ru.

Представлен исторический опыт использования бактериофагов отечественными и зарубежными специалистами в лечении и профилактике инфекционной патологии бактериального генеза. Отмечается, что возрождение интереса клиницистов к бактериофагам связано, прежде всего, с широким распространением антибиотикорезистентных штаммов бактерий в медицинской практике. Принимая во внимание столетний опыт использования бактериофагов при инфекционных заболеваниях (в том числе у новорожденных и детей раннего возраста), а также способность вирулентных фагов лизировать бактерии, не поддающиеся элиминации современными антибактериальными средствами, представляется целесообразным использовать обобщенные результаты многочисленных клинических исследований для повышения качества оказания медицинской помощи инфекционным больным.

Ключевые слова: бактериофаги, фаготерапия, фагопрофилактика, острые кишечные инфекции, гнойно-воспалительные заболевания, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.

BACTERIOPHAGES IN INFECTIOUS PATHOLOGY. PART I: THE HISTORY OF STUDIES BEFORE THE WIDESPREAD USE OF ANTIBIOTICS

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

Aleshkin Vladimir A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

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

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

Rubalsky Oleg V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: rubalsky.innovation@gmail.com.

Tepliy David L., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honorary Figure of Russian Higher Education, Head, Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University, 1 Shaumyan Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-49-95 (add. 111), e-mail: dima.tepliy@yandex.ru.

Akhmineeva Aziza Kh., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) (8512) 52-36-55, e-mail: asmafordec@mail.ru.

Kiseleva Irina A., Research Associate, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: irina6804@mail.ru.

Bochkareva Svetlana S., Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Laboratory of Immunobiological Preparations, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: cip1989@gmail.com.

Rubalskaya Elena E., Head, Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Rubalskii Evgenii O., Specialist in Innovations, Technology and Innovation Support Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; Junior Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Smirnova Kamila N., Graduate Student, Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University, 1 Shaumyan Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-49-95 (add. 111), e-mail: kamila.smirnova@mail.ru.

Zul'karneev El'dar R., Post-graduate Student, Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: elzz89@mail.ru.

Tepliy Aleksandr D., Post-graduate Student, Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: tkleon@mail.ru.

The review presents Russian and world data about the history of using and present-day use of bacteriophage preparations in treatment and prevention of infectious diseases of bacterial etiology. It's noted that the rebirth of interest of clinicians to bacteriophages is primarily associated with the significant growth in the number of antibiotic-resistant bacterial strains in clinical practice. Taking into account the fact that phages have been used to treat infectious diseases (including in newborns and young children) for almost a century, as well as the ability of virulent phages to kill bacteria that cannot be eliminated by modern antibiotics, the use of generalized results of numerous clinical studies to improve the quality of healthcare for patients with infectious diseases seems reasonable.

Key words: *bacteriophages, phage therapy, phage prophylaxis, acute intestinal infections, suppurative-inflammatory diseases, healthcare-associated infections.*

Терапия бактериальных инфекций по-прежнему остается одной из актуальных задач здравоохранения во всех без исключения странах мира. В современной клинической практике прослеживается отчетливая тенденция к изменению спектра возбудителей инфекционных заболеваний, увеличению количества штаммов микроорганизмов, резистентных к антибактериальной терапии, а также возникновению атипичных, стертых форм течения болезни на фоне вторичного иммунодефицита и развития сопутствующей грибковой инфекции.

Типичные ошибки при проведении антибактериальной терапии заключаются в неправильном выборе препарата, неверном пути введения и выборе дозы, преждевременном прекращении или нарушении схемы приема антибиотика [13]. Самолечение и нередко необоснованное назначение антибактериальных препаратов специалистами первичного звена приводят к формированию у пациентов антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что, в свою очередь, увеличивает вероятность хронизации острого процесса и развития грозных осложнений. Перечисленные обстоятельства крайне отрицательно сказываются на эффективности антибактериального лечения инфекционных заболеваний.

Возможной альтернативой антибиотикам и химиотерапевтическим препаратам представляются вирулентные (в англоязычной литературе применяется термин «литические») бактериофаги с широким спектром антимикробной активности, подавляющие как чувствительные к антибиотикам, так и лекарственно-устойчивые штаммы бактерий. Бактериофаги – это вирусы, характеризующиеся специфической способностью к избирательному инфицированию бактериальных клеток, принадлежащих к одному штамму, или антигенно-гомологичным штаммам одного вида или рода с последующим лизисом (после внутриклеточной репликации) клетки-хозяина – вирулентные фаги, или интегрированием

в бактериальный геном с образованием лизогенов – умеренные фаги [1]. Они относятся к старейшим (около 3 млрд лет) и наиболее распространенным (общее количество фаговых частиц оценивается в 10^{30} – 10^{32}) из всех известных на Земле микроорганизмов.

Вирусы бактерий, активные в отношении возбудителей кишечных, респираторных, урогенитальных и ряда других инфекций, известны с начала XX в. Так, еще во время Первой мировой войны среди ученых-микробиологов распространилась сенсационная новость, что Ф. д’Эрелль открыл вирусы, «пожирающие бактерии», и что ему удалось разработать фаговые препараты для лечения солдат, заразившихся дизентерией [21]. В опубликованном сообщении указывалось на безопасность бактериофагов для людей и животных и возможность их успешного использования в качестве терапевтического средства [25].

В действительности история бактериофагов началась задолго до этого сообщения (табл.). В 1896 г. английский бактериолог Э.Х. Хэнкин попытался подсчитать число бактерий *Vibrio cholera* в 1 мл воды, взятой из реки Ганг. Забор образцов производился в двух местах: где река входила в город Агра и где выходила из него. К своему удивлению, Э.Х. Хэнкин обнаружил, что в 1 мл воды на входе в город содержится 100 000 бактерий, в то время как на выходе из города их число уменьшилось до 90 бактерий. Странное самоочищение воды в Ганге в то время не нашло своего объяснения и получило название «феномен Хэнкина» [16].

В конце XIX в. Н.Ф. Гамалея опубликовал статью, в которой описал внезапное разрушение *Bacillus anthracis* в дистиллированной воде, после чего эта жидкость приобретала способность лизировать свежие культуры сибиреязвенной бациллы [4]. Ученый предположил, что бактерии при распаде образуют бактериолизин, который специфически действует на такие же бактерии, вызывая их лизис.

В 1915 г. журнал «The Lancet» опубликовал статью Ф. Творта о передающемся лизисе бактерий. В публикации были приведены наблюдения о «съеденных краях колоний *Staphylococcus*» [27]. Однако Ф. Творт не смог объяснить наблюдаемое явление, а лишь привел его описание. В 1917 г. молодой грузинский ученый Г.Г. Элиава, так же как Э.Х. Хэнкин в Индии, наблюдал таинственное исчезновение клеток *V. cholera* в воде из реки Мтквари [5].

Величайшая заслуга Ф. д’Эрелля состояла в том, что он выдвинул идею использования бактериофагов для лечения болезней, причиной которых у людей и животных являются бактерии. За эту идею он заслужил Нобелевскую премию, на получение которой его выдвигали 8 раз, каждый год, начиная с 1925 г., хотя она так никогда и не была ему присуждена [21]. Д’Эрелль первый применил бактериофаги для лечения дизентерии в детской больнице в Париже в 1919 г. под руководством профессора В.-А. Ютинеля. Предварительно фаговый препарат был перорально введен Ф. д’Эреллю, В.-А. Ютинелю и нескольким интернам этой больницы для того, чтобы подтвердить его безопасность перед применением у трех братьев: 3, 7 и 12 лет. Симптомы заболевания прекратились у пациентов в течение 24 часов после однократного введения противодизентерийного бактериофага, через несколько дней их выписали из клиники [26].

Таблица

История исследований бактериофагов до их официального открытия Ф. д’Эреллем

Исследователи	Название публикации		Год публикации
	на языке оригинала	на английском языке	
1	2	3	4
Frankland P.	Ueber das Verhalten des Typhusbacillus und des Bacillus coli communis im Trinkwasser	On the behavior of the typhoid bacillus and the common Bacillus coli in drinking water	1895
Hankin M.E.	L’action bactéricide des eaux de la Jumna et du Gange sur le vibron du choléra	The bactericidal action of waters of Jumna and Ganges on the cholera microbe	1896
Gamaleya N.F.	Бактериолизины – ферменты, разрушающие бактерий	Bacteriolysins – ferments destroying bacteria	1898
Klein A.	Die physiologische Bakteriologie des Darmkanals	The physiological bacteriology of the intestinal canal	1902
Krencker E.	Über Baktericide von Bakterienfiltraten	On the bactericidal activity of bacterial filtrates	1903
Lode A.	Experimentelle Untersuchungen über Bakterienantagonismus	Experimental studies on bacterial antagonists	1903
Eijkman C.	Ueber thermolabile Stoffwechselprodukte als Ursache der natürlichen Wachstumshemmung der Mikroorganismen	On the thermolabile metabolites as a cause of the natural growth inhibition of microorganisms	1904

1	2	3	4
Conradi H., Kurpjuweit O.	Ueber spontane Wachstumshemmung der Bakterien infolge Selbstvergiftung	On the spontaneous growth inhibition of bacteria due to self poisoning	1905
Kantorowicz A.	Bakterien-Antifermente und Bakteriolyse	Bacterial fermentation inhibitors and bacterial lysis	1909
de Waele H.	Protéolase et antiprotéolase dans les cultures microbiennes	Proteolytic enzymes and enzyme inhibitors in microbe cultures	1909
Twort F.W.	An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses	An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses	1915

Р. Брюноже и Д. Мэйсин в 1921 г. впервые использовали бактериофаги для лечения стафилококковой инфекции кожи. Авторы сообщали, что бактериофаги, введенные непосредственно в открытые хирургические раны, инициировали процесс выздоровления через 24–48 часов [17].

По рекомендации одного из первых последователей Ф. д'Эрелля в молодой Советской республике Г.Г. Элиавы родоначальник фаготерапии был приглашен правительством Советского Союза для создания центров по исследованию и производству лечебных бактериофаговых препаратов на базе бактериологического института в Тбилиси, а также в Киеве и Харькове. Г.Г. Элиава познакомился с Ф. д'Эреллем в Париже в начале 1920-х гг. во время одной из своих первых командировок в Институт Пастера и был сразу же заинтересован идеей по лечебному использованию бактериофагов. В СССР первые совместные попытки применения бактериофагов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний были сделаны этими учеными в 1931 г. в отношении холеры [7]. После чего Тбилисский НИИ вакцин и сывороток первым в СССР начал производить коммерческий фаговый препарат против холеры, который успешно использовался для борьбы с этой инфекцией, особенно на юго-восточных территориях СССР.

В то же время при участии Ф. д'Эрелля создаются еще два промышленных центра. В Индии это сделано для производства противохолерных бактериофагов, применение которых в этой стране позволило сократить смертность от холеры до 10 %. А также коммерческая лаборатория в Париже, где вплоть до Второй мировой войны изготавливались 5 наименований фаговых препаратов против различных бактериальных инфекций: Bacte'-coli-phage, Bacte'-rhino-phage, Bacte'-intesti-phage, Bacte'-puo-phage, Bacte'-staphy-phage. Эти препараты на рынок поставляла французская компания «L'Oréal».

Немногим ранее, в 1924 г., Институт Освальдо Крус в Рио-де-Жанейро (Бразилия) начал производство противодизентерийных бактериофагов в целях их использования в борьбе с этой инфекцией в странах Латинской Америки [6]. В 1940-е гг. 7 лечебных бактериофаговых препаратов против стафилококков, стрептококков, кишечной палочки и других патогенных бактерий также производились в США фирмой «Eli Lilly & Co». Их использовали для лечения различных инфекций, в том числе абсцессов, гнойных ран, вагинитов, мастоидитов, острых и хронических инфекций верхних дыхательных путей [25].

А. Gratia первым использовал внутривенное введение бактериофага для лечения стафилококковых септицемий, позднее L.O. Dutton, A. Raiga и E.W. Schultz получили хорошие результаты подобного применения для стрептококковых септицемий [20, 22, 24]. В 1936 г. S. Morrison и R.E. Gardner опубликовали клинический пример лечения бактериофагами легочной инфекции, вызванной предшествовавшей аппендэктомией. Фаговый препарат использовали для промывания плевральной полости и орошения раны. После нескольких подобных процедур общее состояние пациентки заметно улучшилось, через 6 недель она смогла выписаться из больницы [23].

Несмотря на представленные объективно положительные результаты научных исследований, в целом клинические данные по эффективности бактериофаговых препаратов, производимых указанными предприятиями, были противоречивыми. Это было вызвано как низкой концентрацией или полным отсутствием фаговых частиц в готовых препаратах, так и узким спектром их литической активности. В результате коммерческое производство лечебных фагов прекратилось в большинстве стран Западной Европы и Америки, невзирая на предварительные многообещающие результаты фаготерапии [26].

В Советском Союзе этого не произошло. Наоборот, зародившееся в Тбилисском бактериологическом институте (позднее – Тбилисский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток – Тбилисский НИИВС), организованном Ф. д'Эреллем и Г.Г. Элиавой, массовое производство бактериофагов получило свое развитие на других научно-исследовательских площадках СССР.

В.А. Крестовникова впервые в мире отработала технологию промышленного изготовления бактериофагов, включающую в себя: одномоментный засев бактериальной культуры и фага на минимальном количестве питательной среды, введение в готовый препарат в качестве консерванта хинозола в дозе 1 : 10 000, стандартизацию контрольных процедур по определению титра фага в серийной продукции по методу Аппельмана и т.д. [10]. В Москве в начале 1930-х гг. В.А. Крестовниковой удалось наладить крупномасштабный выпуск бактериофагов на базе Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней им. И.И. Мечникова – впоследствии головной Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова или Центральный научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (НИИВС им. И.И. Мечникова). При ее участии из московских штаммов в Ленинградском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток (Ленинградском НИИВС) было запущено производство противодизентерийного и ряда других бактериофаговых препаратов. Позднее серийный выпуск фагов, активных против стафилококка, стрептококка, синегнойной палочки, протей и ряда других энтеропатогенных бактерий, появился в Уфе, Нижнем Новгороде, Хабаровске и Перми, где были задействованы сотни специалистов, выпускавших по несколько тонн жидких фаговых препаратов в день.

Широкомасштабные испытания, связанные с фаговой терапией, активно проводились в 1930–1940-е гг. на территории бывших республик Советского Союза (Грузии, России, Украины, Белоруссии, Азербайджана). Одно из испытаний по оценке лечебного эффекта дизентерийных фагов было проведено И.Б. Сапиром [12], описавшим более 1 000 случаев лечения дизентерии бактериофагами в двух больницах Москвы. Группа пациентов включала в себя лиц обоего пола (767 мужчин и 297 женщин) в возрасте от новорожденных до 79 лет. В каждой возрастной группе применялась стандартная фаготерапия (20 мл в сутки для взрослых и 10 мл для детей) с использованием дизентерийного бактериофагового препарата, разработанного НИИВС им. И.И. Мечникова (титр по Аппельману составлял 10^9 – 10^{11}). И.Б. Сапир отмечал, что после первого дня лечения фагами количество пациентов с кровавым стулом уменьшилось со 100 до 74 человек; на 5 день фаготерапии только 4 пациента продолжали страдать этим синдромом, а через неделю – 95 % пациентов не обнаруживали патологических симптомов и могли быть выписаны из больницы.

В 1937 г. оценку возможности профилактического применения дизентерийного поливалентного бактериофага (50 % Shiga, 25 % Hiss и 25 % Flexner), изготовленного из штаммов НИИВС им. И.И. Мечникова, в ходе не менее масштабных испытаний провел И.М. Аншелес в Ленинграде [2]. В течение 4 месяцев под наблюдением специалистов находилось 4 района города с общим населением более 500 000 человек. В опытном районе было профилактически фагировано около 14 тысяч человек (детей и взрослых), что позволило в 2 раза снизить заболеваемость дизентерией на данной территории по отношению к 3 контрольным районам. В этом исследовании дети с 3 лет и взрослые получали по 10 мл препарата с титром по Аппельману 10^{10} вместе с раствором соды 3 раза в сутки с интервалом между приемами в 5–7 дней.

Г.В. Голубцов описал проведенное в 1939 г. сравнительное исследование по оценке эффективности серо- и фаготерапии у детей в возрасте от 2 до 5 лет, страдающих от дизентерии [19]. Пациенты были разделены на две группы: I группа состояла из 22 детей, получавших антидизентерийную сыворотку, а во II группу вошли 18 детей, которым назначали специфический дизентерийный бактериофаг в дозе 1,0–2,0 мл в день. Суммируя полученные данные, Г.В. Голубцов пришел к выводу о том, что серотерапия значительно снижала выраженность интоксикационного синдрома, в то время как фаготерапия лучше купировала патологические изменения в толстом кишечнике (например, повреждение слизистой слоя).

Летом 1939 г. в Сталинграде были проведены клинические испытания по оценке профилактической эффективности поливалентного дизентерийного фага Тбилисского НИИВС у детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Всего в исследовании приняли участие 1 750 детей из 35 яслей, расположенных в 6 районах города, из них бактериофаг назначали 1 208 детям, а 542 ребенка составили контрольную группу. Препарат давали натошак в дозе 2–6 мл 2 раза в сутки с промежутком между приемами 6–7 дней в период с 28 мая по 10 июня. В итоге заболеваемость дизентерией в период с июня по сентябрь в группе детей, получавших бактериофаг, была зафиксирована в 2,9 раза ниже, чем среди детей контрольной группы [3].

В этот же период экспериментальные серии фаговых препаратов против бактерий, относящихся к родам *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus* и виду *Escherichia coli*, прошли испытания в хирургических и гинекологических клиниках Москвы. Исследования были проведены Г.А. Кокиным и его

коллегами, а затем доложены на конференциях, проходивших в 1940 г., и описаны в статье «Применение бактериофагов в хирургии» [9]. Это привело к разработке «Инструкции по применению бактериофага при лечении ран», включавшей в себя орошение поверхности раны, внутрисполостное, подкожное, внутримышечное и внутривенное применение фагов. Последнее было особенно необходимо в случаях терапии системной инфекции, развивавшейся как последствие хирургических вмешательств и боевых ранений. Эти методы были одобрены Главным санитарным управлением Красной Армии и применялись для лечения солдат в ходе советско-финской кампании 1939–1940 гг. и Великой Отечественной войны [11].

В.А. Крестовникова в 1947 г. обобщила данные, полученные независимыми бригадами военных врачей, установив, что профилактическая обработка ран фаговыми смесями против анаэробных бактерий снижала в среднем на 30 % число случаев газовой гангрены у раненых солдат [10].

В 1938 г. видный советский хирург Н.Н. Бурденко также рекомендовал использовать бактериофаги против гнойных инфекций [15].

Война и потребность в антибактериальных препаратах заставила советских врачей проводить все новые испытания с фагами и разрабатывать эффективные методы их применения. Так, в 1941 г. А. Цулукидзе, обобщая результаты, полученные во время финской кампании, по использованию у раненых солдат смеси фагов, активных против стрептококка, стафилококка и *Clostridium perfringens*, предложил стратегию борьбы с анаэробными инфекциями, заключающуюся в совместном применении фаготерапии и противогангренозной сыворотки. А. Цулукидзе предположил, что фаги лизируют бактерии, вызывающие инфекцию, а сыворотка нейтрализует их токсины [14].

А.С. Каплан в 1941 г. в экспериментальных условиях занималась разработкой стратегии фаготерапии и фагопрофилактики при пероральном приеме препаратов. На модели лабораторных мышей исследователем был подтвержден высокий профилактический эффект перорального приема сальмонеллезных бактериофагов [8].

С.Ф. Шишенко (1938 г.) продемонстрировал возможность внутрисполостного использования бактериофагов в детской хирургии. В соответствии с его наблюдениями применение бактериофагов у новорожденных и младенцев в высоких дозах (3,0–5,0 мл в одной инъекции в плевральную полость или вокруг абсцессов, 3–5 инъекций) не приводило к побочным эффектам (повышение температуры, развитие инфильтратов в местах инъекции и т.д.). С.Ф. Шишенко рекомендовал уделить особое внимание применению фаготерапии для лечения гнойного плеврита, поскольку это заболевание преобладало у новорожденных и являлось смертельным в 90 % случаев. Он утверждал, что введение бактериофагов путем легочной пункции непосредственно в очаг инфекции приводило к тому, что дальнейшего хирургического вмешательства не потребовалось [18].

Таким образом, еще до открытия и широкого использования антибиотиков бактериофаги были предложены Ф. д'Эреллем, исследовались и использовались в различных странах как эффективные средства борьбы с бактериальными инфекциями. Однако наиболее активные и продолжительные исследования бактериофагов в этом направлении велись в республиках, входивших в то время в Советский Союз.

Список литературы

1. Алешкин, А. В. Возможности применения бактериофагов в качестве пробиотических средств деконтаминации в области питания / А. В. Алешкин, М. В. Зейгарник // Вопросы диетологии. – 2012. – № 4. – С. 24–34.
2. Аншелес, И. М. Опыт раннего лечебного и противоочагового применения дизентерийного бактериофага в Ленинграде в 1937 г. / И. М. Аншелес // Бактериофаг. Применение его для профилактики и лечения дизентерии : Сб. трудов сотрудников / 2-й ленингр. мед. ин-т. – Л., 1939. – С. 168–183.
3. Беликова, М. А. Опыт фагопрофилактики дизентерии детей раннего возраста в Сталинграде / М. А. Беликова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1941. – № 5–6. – С. 142.
4. Гамалея, Н. Ф. Бактериолизины – ферменты, разрушающие бактерии / Н. Ф. Гамалея // Русский архив патологии. – 1898. – № 6. – С. 607–613.
5. Георгадзе, И. А. Георгий Элиава / И. А. Георгадзе, Е. Г. Макашвили // Грузинская советская энциклопедия : в 12 т. – Тбилиси : Комбинат печати Государственного Комитета Совета Министров Грузинской ССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли, 1979. – Т. 4. – С. 125.
6. Д'Эрелль, Ф. Бактериофаг и феномен выздоровления / Ф. д'Эрелль. – Тифлис : Тифлисский государственный университет, 1935. – 262 с.
7. Кажал, Н. Из истории борьбы против микробов и вирусов / Н. Кажал, Р. Ифтимович. – Бухарест : Научное издательство, 1968. – 404 с.

8. Каплан, А. С. Распределение и сохранение дизентерийного поливалентного бактериофага в организме белых мышей после однократного кормления / А. С. Каплан // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1941. – № 5–6. – С. 162.
9. Кокин, Г. А. Применение бактериофагов в хирургии / Г. А. Кокин // Советская медицина. – 1941. – № 9. – С. 15–18.
10. Крестовникова, В. А. Фаготерапия и фагопрофилактика и их обоснование в работах советских исследователей / В. А. Крестовникова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1947. – № 11. – С. 56–65.
11. Покровская, М. П. Лечение ран бактериофагом / М. П. Покровская, Л. С. Каганова, М. А. Морозенко, А. Г. Булгакова, Е. Е. Скаценко. – М. : Медгиз, 1942. – 60 с.
12. Сапир, И. Б. Наблюдения и замечания по поводу лечения дизентерии бактериофагом / И. Б. Сапир // Труды Московского областного института инфекционных болезней. – М. : Московский областной институт инфекционных болезней, 1939. – С. 135–151.
13. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) / под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. – М. : Эхо, 2006. – Вып. VII. – С. 659–667.
14. Цулукидзе, А. П. К методике применения бактериофага в хирургической практике / А. П. Цулукидзе // Вестник хирургии. – 1941. – № 6. – С. 679–685.
15. Шкроб, О. С. Академик Николай Нилович Бурденко (к 125-летию со дня рождения) / О. С. Шкроб // Хирургия. – 2001. – № 5. – С. 61–63.
16. Adhya, S. The road to phage therapy / S. Adhya, C. Merrill // Nature. – 2006. – Vol. 443. – P. 754–755.
17. Bruynoghe, R. Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du staphylocoque / R. Bruynoghe, J. Maisin // Compt. Rend. Soc. Biol. – 1921. – Vol. 85. – P. 1120–1121.
18. Chanishvili, N. A Literature Review of the Practical Application of Bacteriophage Research / N. Chanishvili. – Hauppauge, New York : Nova Science Publishers, 2012. – 283 p.
19. Chanishvili, N. Phage therapy – history from Twort and d’Herelle through Soviet experience to current approaches / N. Chanishvili // Adv. Virus Res. – 2012. – Vol. 83. – P. 3–40.
20. Dutton, L. O. The probable role of the bacteriophage in streptococcus infections / L. O. Dutton // Jour. Lab. and Clin. Med. – 1926. – Vol. 11. – P. 763.
21. Hausler, T. Viruses vs. Superbugs : a solution to the antibiotics crisis? / T. Hausler. – New York : MacMillan, 2008. – 292 p.
22. Kuchmen, A. The Forgotten Cure : The Past and Future of Phage Therapy / A. Kuchmen. – New York : Springer Science & Business Media, 2011. – 131 p.
23. Morrison, S. The treatment of a lung abscess due to Bacillus coli with a lytic filtrate / S. Morrison, R. E. Gardner // J. Am. Med. Assoc. – 1936. – Vol. 107. – P. 33–34.
24. Raiga, A. Le bactériophage de d’Hérelle. Agent naturel et thérapeutique de la guérison des infections / A. Raiga, J. Voitot // Hôp Paris. – 1952. – Vol. 40. – P. 265.
25. Sulakvelidze, A. Bacteriophage therapy / A. Sulakvelidze, Z. Alavidze, J. G. Jr. Morris // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – Vol. 45. – P. 649–659.
26. Summers, W. C. Felix d’Herelle and the Origins of Molecular Biology / W. C. Summers. – Yale New Haven, CT : University Press, 1999. – 230 p.
27. Twort, F. An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses / F. Twort // Lancet. – 1915. – Vol. 11. – P. 1241.

References

1. Aleshkin A. V., Zeygarnik M. V. Vozmozhnosti primeneniya bakteriofagov v kachestve probioticheskikh sredstv dekontaminatsii v oblasti pitaniya [Possible applications of bacteriophages as probiotic agents of decontamination in nutrition]. Voprosy dietologii [Questions of dietology], 2012, no. 4, pp. 24–34.
2. Ansheles I. M. Opyt rannego lechbnogo i protivoochagovogo primeneniya dizenteriyogo bakteriofaga v Leningrade v 1937 g. [Experience of the early therapeutic and prophylactic application of dysentery bacteriophage in Leningrad in 1937]. Sbornik trudov: 2-y leningradskyy meditsinskyy institut. “Bakteriofag. Primenenie ego dlya profilaktiki i lecheniya dizenterii” [Collection of works of the 2nd Leningrad Medical Institute. “Bacteriophage. Its Application for Prophylaxis and Treatment of Dysentery”]. Leningrad, 1939, pp. 168–183.
3. Belikova M. A. Opyt fagoprofilaktiki dizenterii detey rannego vozrasta v Stalingrade. [Experience of phage prophylaxis of dysentery among the young children in Stalingrad]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 1941, no. 5–6, p. 142.
4. Gamaleya N. F. Bakteriolyziny – fermenty, razrushayushchie bakterii [Bacteriolytins – enzymes that destroy bacteria]. Russkiy arkhiv patologii [Russian Archives of Pathology], 1898, no. 6, pp. 607–613.
5. Georgadze I. A., Makashvili E. G. Georgiy Eliava [George Eliava]. Gruzinskaya sovetskaya entsiklopediya. [Georgian Soviet Encyclopedia]. Tbilisi, Kombinat pečati Gosudarstvennogo Komiteta Soveta Ministrov Gruzinskoy SSR po delam izdatel'stv, poligrafii i knizhnoy trgovli [Printing combine of the State Committee of the Council of Ministers of the Georgian SSR for Publishing, Printing and Book Trade], 1979, vol. 4, p. 125.

6. d'Erell' F. Bakteriofag i fenomen vyzdorovleniya [Bacteriophage and the convalescence phenomenon]. Tiflis, Tiflisskiy gosudarstvennyy universitet [Tiflis State University], 1935, 262 p.
7. Kazhal N., Iftimovich R. Iz istorii bor'by protiv mikrobov i virusov [From the history of the fight against microbes and viruses]. Bucharest, Nauchnoe izdatel'stvo [Scientific publishing], 1968, 404 p.
8. Kaplan A. S. Raspredelenie i sokhranenie dizenteriyogo polivalentnogo bakteriofaga v organizme belykh myshey posle odnokratnogo kormleniya [Distribution and conservation of dysentery polyvalent bacteriophage in the body of white mice after a single feeding]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 1941, no. 5–6, p. 162.
9. Kokin G. A. Primenenie bakteriofagov v khirurgii [The use of bacteriophages in surgery]. Sovetskaya meditsina [Soviet medicine], 1941, no. 9, pp. 15–18.
10. Krestovnikova V. A. Fagoterapiya i fagoprofilaktika i ikh obosnovanie v rabotakh sovetskikh issledovateley [Phage therapy and phage prophylaxis and their justification in the work of Soviet researchers]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology Epidemiology and immunobiology], 1947, no. 11, pp. 56–65.
11. Pokrovskaya M. P., Kaganova L. S., Morozenko M. A., Bulgakova A. G., Skatsenko E. E. Lechenie ran bakteriofagom [Bacteriophage treatment of wounds]. Moscow, Medgiz, 1942, 60 p.
12. Sapir I. B. Nablyudeniya i zamechaniya po povodu lecheniya dizenterii bakteriofagom [Monitoring and remarks about the bacteriophage treatment of dysentery]. Trudy Moskovskogo oblastnogo instituta infektsionnykh bolezney [Works the Moscow Regional Institute of Infectious Diseases]. Moscow, Moscow Regional Institute of Infectious Diseases, 1939, pp. 135–151.
13. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv. Vypusk VII [Federal guide on the use of drugs. Issue VII]. Ed. by A. G. Chuchalina, Yu. B. Belousova, V. V. Yasnetsova. Moscow, Ekho, 2006, pp. 659–667.
14. Tsulukidze A. P. K metodike primeneniya bakteriofaga v khirurgicheskoy praktike [The method of use of a bacteriophage in surgical practice]. Vestnik khirurgii [Journal of surgery], 1941, no. 6, pp. 679–685.
15. Shkrob O. S. Akademik Nikolay Nilovich Burdenko (k 125-letiyu so dnya rozhdeniya) [Academician Nikolay Burdenko (devoted to the 125th anniversary)]. Khirurgiya [Surgery], 2001, no. 5, pp. 61–63.
16. Adhya S., Merrill C. The road to phage therapy. Nature, 2006, vol. 443, pp. 754–755.
17. Bruynoghe R., Maisin J. Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du staphylocoque. Compt. Rend. Soc. Biol., 1921, vol. 85, pp. 1120–1121.
18. Chanishvili N. A Literature Review of the Practical Application of Bacteriophage Research. Hauppauge, New York, Nova Science Publishers, 2012, 283 p.
19. Chanishvili N. Phage therapy – history from Twort and d'Herelle through Soviet experience to current approaches. Adv. Virus Res., 2012. vol. 83, pp. 3–40.
20. Dutton L. O. The probable role of the bacteriophage in streptococcus infections. Jour. Lab. and Clin. Med., 1926, vol. 11, p. 763.
21. Hausler T. Viruses vs. Superbugs: a solution to the antibiotics crisis? New York, MacMillan, 2008, 292 p.
22. Kuchmen A. The Forgotten Cure : The Past and Future of Phage Therapy. New York, Springer Science & Business Media, 2011, 131 p.
23. Morrison S., Gardner R. E. The treatment of a lung abscess due to Bacillus coli with a lytic filtrate. J. Am. Med. Assoc., 1936, vol. 107, pp. 33–34.
24. Raiga A., Voitot J. Le bactériophage de d'Hérelle. Agent naturel et thérapeutique de la guérison des infections. Hôp Paris, 1952, vol. 40, p. 265.
25. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J. G. Jr. Bacteriophage therapy. Antimicrob. Agents Chemother, 2001, vol. 45, pp. 649–659.
26. Summers W. C. Felix d'Herelle and the Origins of Molecular Biology. Yale New Haven, CT, University Press, 1999, 230 p.
27. Twort F. An investigation on the nature of ultramicroscopic viruses. Lancet, 1915, vol. 11, p. 1241.

УДК 616.98:579.882.11]-031:611.63/65]-078

© Н.В. Зур, А.Ю. Миронов, В.А. Алешкин,
С.С. Афанасьев, Е.Е. Рубальская,
М.С. Афанасьев, Е.О. Рубальский, 2016

03.02.00 – Общая биология

14.01.00 – Клиническая медицина

14.03.00 – Медико-биологические науки

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

Зур Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, Россия, 140415, Московская область, г. Коломна, ул. Уманская, д. 17, пом. 3, тел.: 8-910-408-23-57, e-mail: natalyzur@gmail.com.

Миронов Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела микробиологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-916-357-54-86, e-mail: andy.60@mail.ru.

Алешкин Владимир Андрианович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Рубальская Елена Евгеньевна, заведующая лабораторией клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Афанасьев Максим Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. 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.

Рубальский Евгений Олегович, специалист по инновационной работе Центра поддержки технологий и инноваций, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; младший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Представлен анализ литературы, посвященный изучению биологических свойств хламидий и роли хламидийной инфекции в патологии человека. Установлено, что для урогенитальной хламидийной инфекции характерно хроническое, бессимптомное течение, что способствует распространению инфекционного процесса с развитием генерализованной формы. Приведен обзор современных подходов к лабораторной диагностике урогенитальной хламидийной инфекции и ее диагностических возможностей. Указано на целесообразность использования нескольких взаимодополняющих тестов для диагностики хламидийной инфекции. В постановке диагноза хронической урогенитальной инфекции и ее генерализованной формы показано приоритетное значение методов молекулярной диагностики.

Ключевые слова: урогенитальная хламидийная инфекция, лабораторная диагностика, генерализованная форма, методы молекулярной диагностики.

ACTUAL ASPECTS OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF UROGENITAL CHLAMYDIAL INFECTIONS

Zur Natal'ya V., Cand. Sci. (Med.), Dermatovenereologist, 17 Umanskaya St., office 3, Kolomna, Moscow Oblast, 140415, Russia, tel. 8-910-408-23-57, e-mail: natalyzur@gmail.com.

Mironov Andrey Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Microbiology, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-916-357-54-86, e-mail: andy.60@mail.ru.

Aleshkin Vladimir A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist of the RF, Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

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

Rubalskaya Elena E., Head, Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

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

Rubalskii Evgenii O., Specialist in Innovations, Technology and Innovation Support Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; Junior Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

We have analyzed the literature devoted to the study of biological properties of chlamydia and the role of chlamydial infection in human pathology. It was discovered that urogenital chlamydial infection is characterized as chronic and asymptomatic that contributes to the spread of the infection with the development of a generalized form. There is an overview of current approaches to laboratory diagnosis of chlamydial urogenital infection, diagnostic capabilities. It is indicated to use several complementary tests for the diagnosis of chlamydial infection. Molecular diagnostic methods are a priority in making a diagnosis of chronic urogenital infection and its generalized form.

Key words: *urogenital chlamydial infection, laboratory diagnostics, generalized form, molecular diagnostic methods.*

Заболевания, вызываемые облигатными внутриклеточными микроорганизмами семейства *Chlamydiaceae*, являются актуальной проблемой современного здравоохранения ввиду их широкого распространения [14]. Урогенитальный хламидиоз, вызванный *Chlamydia trachomatis*, ежегодно поражает более 100 млн человек. Это самая распространенная бактериальная инфекция, передаваемая половым путем. В 35–50 % случаев хламидийная инфекция протекает под маской других заболеваний [12, 45]. Частота урогенитального хламидиоза в России составляет от 1,5 до 2 млн человек ежегодно, при этом в большинстве случаев этиологический диагноз не устанавливается [16]. Истинная заболеваемость превышает данные официальной статистики, имея характер эпидемии [11, 22].

Урогенитальным хламидиозом поражено 40–80 % женщин и 20–60 % мужчин с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов [53]. Урогенитальный хламидиоз протекает без выраженной клинической симптоматики, что затрудняет диагностику, способствует распространению болезни, раннему развитию осложнений [45]. У 24 % мужчин и 70–90 % женщин заболевание протекает бессимптомно, при этом хламидийная инфекция выявляется у 25–50 % пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) и у 34 % мужчин с эпидидимитом [38].

У женщин основными клиническими формами данного заболевания являются уретриты и цервициты, наиболее распространенным осложнением – ВЗОМТ, протекающие бессимптомно у 40 % больных с развитием бесплодия в 25–75 % случаев [13, 45]. Отмечена связь хламидийной инфекции со злокачественными новообразованиями и развитием дисплазии шейки матки. Хламидии могут являться кофактором, способствующим прогрессированию неопластических процессов [1].

У мужчин основными клиническими формами являются уретрит и простатит, которые в 20–30 % случаев протекают без выраженных клинических симптомов. Как осложнения развиваются эпидидимиты, орхоэпидидимиты, возникающие у 1–3 % больных с хламидийным уретритом с последующим развитием бесплодия [25]. Хламидии потенцируют аутоиммунные процессы в организме, результатом которых может стать болезнь Рейтера и иммунологическое бесплодие [23]. В 25 % случаев идиопатическое бесплодие у мужчин с наличием бессимптомной инфекции *C. trachomatis* коррелирует с наличием антиспермальных антител [22].

Значение урогенитального хламидиоза в инфекционной патологии человека определяется поражением не только мочеполовой системы и их последствиями, но и поражением других систем организма (сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, дыхательной и др.) при генерализации инфекции. Особенностью таких заболеваний является скрытое, хроническое течение, несоответствие клинических проявлений морфологическим изменениям в пораженных тканях, выраженные дисфункциональные изменения в системе антиинфекционной резистентности организма, вследствие чего происходит распространение хламидий из мочеполовых органов в экстрагенитальные биотопы организма с формированием вторичных очагов инфекции [13, 27, 48]. Изучены лимфогенный, интраканаликулярный пути распространения патогена, интранатальный, при прохождении плода через родовые пути матери [21]. Гематогенное распространение возбудителя чаще наблюдается при заболеваниях, вызванных сероварами D–K, что доказано выделением инфекционных форм патогена из сыворотки крови больных урогенитальным хламидиозом [24]. Обнаружение хламидий в мазках периферической

крови и лейкоконцентрате венозной крови (хламидемия) является важным лабораторным диагностическим критерием генерализованной формы хронической хламидийной инфекции [8, 30]. Широкое распространение, разнообразие патологических проявлений, склонность к диссеминированию позволяет рассматривать урогенитальную хламидийную инфекцию как проблему, следующую по значимости за ВИЧ-инфекцией.

C. trachomatis (семейство *Chlamydiaceae*, род *Chlamydia*) обладает рядом особенностей, важных для диагностики урогенитального хламидиоза [15]. Это облигатный внутриклеточный паразит, не способный размножаться вне клеток хозяина. Он не растет на питательных средах, культивируется в желточном мешке куриных эмбрионов. Хламидии имеют уникальный цикл развития, протекающий в цитоплазме клеток хозяина с использованием ферментов клетки-хозяина. Они не способны самостоятельно синтезировать АТФ, являясь энергетическими паразитами. Получены данные о способности хламидий синтезировать АТФ в незначительных количествах путем гликолиза и расщепления гликогена [6]. Хламидии – грамотрицательные бактерии, содержат ДНК и РНК, обладают цитоплазматической мембраной, клеточной стенкой. У них полностью отсутствует пептидогликан клеточной стенки и высококонсервативный ген *FtsZ*, ответственный за образование клеточной перегородки во время деления. Хламидии чувствительны к антибиотикам широкого спектра действия [21].

Выделяют 19 генотипов *C. trachomatis*, которые отличаются распространенностью в популяции, клеточным тропизмом, вирулентностью, иммуногенностью. Типирование хламидий не значимо для постановки клинического диагноза, но важно для эпидемиологии, изучения клинических проявлений, создания вакцины. У человека циркулируют штаммы 5 генотипов: К (42,6 %), G (23,1 %), E (бесплазмидный) (19,2 %), F (7,7 %), J (3,8 %). При манифестной форме болезни чаще встречается генотип К (61 %). При стертой клинической картине в 37,5 % наблюдений определяется генотип E. Разработано молекулярно-генетическое типирование штаммов *C. trachomatis*, выделенных от человека, на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) специфического участка гена *Omp1*. Это позволяет проводить внутривидовую дифференциацию хламидий в стандартных ПЦР-лабораториях [34].

Хламидии имеют уникальный цикл развития, включающий в себя три формы существования патогена [23, 29]. ЭТ (элементарное тельце) – экстрацеллюлярная, высокоинфекционная форма возбудителя, размером 250–300 нм, адаптированная к внеклеточному существованию, не способная к размножению. ЭТ обеспечивает диссеминацию бактерии в клетке или проникновение в другую чувствительную клетку. РТ (ретикулярное тельце) – интрацеллюлярная, неинфекционная форма репродукции размером до 1 000 нм, которая обеспечивает продолжительность инфекции, «выживание» за счет строгой внутриклеточной локализации. Аберрантные тельца – некультивируемые формы, определяющие персистенцию патогена за счет нарушенного иммунного ответа, который он порождает. Эти формы морфологически и антигенно отличаются от ЭТ и РТ. Они в 10–100 раз крупнее, характеризуются сниженным уровнем синтеза главного белка и липополисахарида (ЛПС) наружной мембраны. Синтез белка теплового шока, обеспечивающего внутриклеточное выживание хламидий, поддерживается на высоком уровне. Вследствие почти 50 % гомологии по составу аминокислот аналогичного белка человека, в организме может усиливаться синтез аутоантител [13, 23, 45]. Проникновение хламидий в клетки происходит через трансмембранные каналы, которые содержат высокоаффинные сайты связывания и облегчения транспорта веществ, в том числе при эндоцитозе ЭТ. На поверхности клеток находится N-ацетил-нейраминавая кислота, взаимодействующая с ЭТ авирулентных штаммов хламидий. ЭТ эффективнее взаимодействует с клетками, специфически обедненными данными рецепторами. При поглощении ЭТ при пиноцитозе наблюдается специфическое взаимодействие рецепторов цитоплазматической мембраны с лигандами хламидий, что играет ведущую роль в инфицировании монослоя культуры клеток *in vitro* авирулентными штаммами, так как высоковирулентные штаммы могут эффективно проникать посредством фагоцитоза. Фагоцитоз инициируется взаимодействием паразита и хозяина, которое включает поверхностный заряд и гидрофобность поверхности клетки хламидий и клетки-хозяина [10].

При детекции и типировании хламидий для верификации возбудителя, установления источника и механизмов передачи инфекции необходимо учитывать антигенное строение хламидий, родовую, видовую, типовую специфичность. Хламидии имеют сложную антигенную структуру. Выделяют три антигена (АГ): родоспецифический, видоспецифический, типоспецифический. В клеточной стенке хламидий содержится термостабильный ЛПС, являющийся родоспецифическим АГ. Эпитоп, определяющий родовую специфичность, расположен в углеводном участке и представлен трехномерным олигосахаридом (3-деокси-D-манно-октулозоновая кислота) [45]. Детерминанты видоспецифических

и типоспецифических АГ термолabileны, белковой природы, локализованы в различных доменах интегрированных в нее белков наружной мембраны – Outer membrane proteins (Omp). Белки наружной мембраны хламидий – Omp1, Omp2 (OmcB), Omp3 (OmcA) – обогащены цистеином. Ригидность клеточной стенки хламидий обусловлена наличием множественных дисульфидных поперечных связей между этими белками. Примерно 60 % общей массы белков наружной мембраны составляет главный структурный белок, формирующий мембранные поры, Omp1 или МОМР. Его молекулярная масса составляет 40 кДа. Остальные АГ наружной мембраны представлены богатыми цистеином белками наружной мембраны второго типа с молекулярной массой 60 кДа. Белки МОМР и Omp2 содержат видо- и типоспецифические эпитопы, имеются родоспецифические эпитопы, что обуславливает возможность перекрестных реакций [5, 13].

Белок МОМР содержит 4 вариабельных домена – VD₁, VD₂, VD₃, VD₄ (variable domain), несущих главные видо- и типоспецифические АГ детерминанты. Серовароспецифические участки локализованы преимущественно в VD₂ и VD₄. При генетической рекомбинации в этих участках изменяется антигенная структура *C. trachomatis*, ее рецепторный аппарат и бактерии становятся невидимыми для синтезированных антител. Так происходит антигенная мимикрия хламидий [13, 20]. Урогенитальный хламидиоз вызывают серотипы D–K *C. trachomatis*. Хламидии одного и того же урогенитального серовара могут содержать более одного серовароспецифического эпитопа.

МОМР присутствует в ЭТ и РТ. Его структура различна в этих формах. ЭТ содержат большое количество МОМР с перекрестными дисульфидными связями и богатые цистеином белки, массой 60, 125 и 15 кДа. Это определяет форму и осмотическую стабильность ЭТ. В нестабильных РТ МОМР не имеет перекрестных связей, богатые цистеином белки синтезируются и встраиваются в наружную мембрану хламидий на завершающих этапах цикла развития. МОМР является порином и адгезином, экспрессируется во всех фазах развития хламидий. Периплазматический насыщенный цистеином белок Omp2 (OmcB) массой 60 кДа присутствует только в мембране ЭТ. Он участвует в адгезии и взаимодействии с клетками организма, обуславливает вирулентность хламидий. Omp3 (OmcA) белок 12 кДа - гидрофильный липопротеин, сходный по структуре с липопротеидами грамотрицательных бактерий. В наружной мембране хламидий имеется 9 полиморфных белков (Pomp), которые участвуют во взаимодействии хламидий с клетками хозяина. Протеины Omp3, Pomp синтезируются в течение поздней фазы цикла развития и включаются в мембрану в процессе трансформации РТ в ЭТ [20]. Структурным белком клеточной стенки хламидий является термостабильный белок теплового шока (hsp) из семейства 60 кДа. Белок теплового шока хламидий является АГ. Он участвует в разворачивании, свертывании, трансляции других белков, в сборке и разборке белковых комплексов в эндоплазматической сети и митохондриях. Такие белки-шапероны могут быть ошибочно приняты за признак аутоиммунного заболевания. Белок теплового шока активирует CD₄ и CD₈-лимфоциты. IgA АТ к белкам теплового шока хламидий преобладают у женщин с первичным бесплодием и повторяющимися спонтанными абортами. Наличие высоких титров противохламидийных IgG, в особенности АТ к hsp 60, в сыворотке крови человека не только не обеспечивает защиту от инфекции, но и ассоциируется с осложнениями и развитием хронической персистирующей инфекции. АТ к hsp 60 *C. trachomatis* связывают с развитием перигепатитов и спаечного процесса [10, 14].

Геном *C. trachomatis* представлен двуспиральной ДНК, на 44 % состоящей из гуанина и цитозина, с молекулярной массой 660×10^6 (Да), состоит из 1 000 пар нуклеотидов, содержит 9 генов Pomp. В зараженных клетках присутствуют транскрипты генов Pomp. Неизвестно, происходит ли синтез всех 9 мембранных белков. Большое количество генов Pomp является источником антигенной изменчивости хламидий. Почти все штаммы *C. trachomatis* содержат криптическую плазмиду, состоящую из 7 500 пар нуклеотидов. Выявление нуклеотидных последовательностей используется для диагностики (полимеразная цепная реакция, лигазная цепная реакция (ЛЦР)). Мультикопийная криптическая плазида является отличной диагностической мишенью. Она может отсутствовать у 1–16 % клинических изолятов хламидий. В таких случаях ПЦР-тест-системы, направленные на детекцию плазмидной ДНК, дают ложноотрицательный результат. Для дифференциации и идентификации штаммов *C. trachomatis* друг от друга и от других видов используют вариабельные области в последовательностях рибосомальных ДНК, спейсворную область 16S–23S рРНК, ген МОМР, Omp2 [6, 14, 20, 45]. Среди штаммов *C. trachomatis*, выделяемых от человека, преобладают плазмидосодержащие (96 %), а среди штаммов от обезьян в 54 % случаев определяются бесплазмидные варианты. Бесплазмидные штаммы хламидий человека или обезьян обладают низкой вирулентностью, характеризуются образованием при культивировании множественных внутриклеточных включений, а у плазмидных штаммов выявлено формирование одного общего внутриклеточного включения [5, 14].

На основании особенностей жизненного цикла хламидий, их строения, взаимодействия с клетками организма, вызывающего мало- или асимптомное течение инфекции, часто характеризующейся персистентной или латентной формами заболевания со множеством клинических проявлений, можно сделать заключение о том, что в большинстве случаев единственным достоверным критерием верификации урогенитального хламидиоза являются результаты лабораторных исследований. Успешная борьба с урогенитальным хламидиозом возможна лишь при его своевременном и полном выявлении. Не существует единого алгоритма диагностического обследования пациентов с подозрением на хламидиоз, в том числе на генерализованные формы урогенитальной хламидийной инфекции. Диагноз «генерализованная форма хламидийной инфекции» основывается на анамнезе, клинической картине (интоксикация, персистирующая лимфоаденопатия, катаральный синдром, офтальмохламидиоз, поражение мочеполовых органов, сердечно-сосудистой, нервной системы и др.), подтверждается результатами лабораторных исследований. Важным диагностическим критерием является хламидемия [25].

Указанное выше обусловлено зависимостью результатов диагностики от выбора соответствующего метода лабораторного исследования, подготовки пациента к исследованию, качества взятия врачом-клиницистом материала для исследования, правильного хранения и транспортировки материала, предварительной подготовки материала и своевременного проведения исследования, материально-технического обеспечения лаборатории, квалификации персонала [19].

Урогенитальный хламидиоз диагностируют прямой детекцией *S. trachomatis* (выделение чистой культуры, цитологическое исследование мазков, реакция иммунофлюоресценции (РИФ), молекулярно-биологические методы) и непрямими методами (серологические реакции, методы экспресс-диагностики – иммунохроматографический и ферментспецифический) [6, 10, 14, 20]. «Золотым стандартом» лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза является культуральный метод. Клиническим материалом, полученным от больного, заражают монослой культуры клеток McCoу, PL, HeLa-920, Hep-2, BGMK, культуру мышинных фибробластов L-929, обработанную антимаболическими, цитостатиками [6, 15, 25]. Через 48–72 часа клетки фиксируют, окрашивают, оценивают результаты под микроскопом по наличию специфических внутриклеточных включений методами прямой или непрямой РИФ с моноклональными или поликлональными флуоресцирующими противохламидийными АТ). При отрицательном результате рекомендуется посеять материал повторно. Выявление хотя бы одного цитоплазматического включения, имеющего специфическое окрашивание, форму, структуру, достаточно для констатации наличия хламидий в анализе. Для повышения адсорбции и проникновения хламидий в клетки культуру клеток перед заражением обрабатывают различными поликатионами (DEAE-декстран-диэтиламиноэтилдекстран). Клетка хозяина и мембрана хламидий отрицательно заряжены. Поликатионы нейтрализуют анионную поверхность бактерии, создавая условия для контакта. После заражения в питательную среду добавляют антимаболические (циклогексимид, L-цистеин гидрохлорид, гидрокортизон, колхицин), ингибирующие метаболизм культуры клеток, не влияющие на хламидии и косвенно стимулирующие их репродукцию [20]. Для культивирования широко используются клетки McCoу, обработанные циклогексимидом [45]. Для подавления сопутствующей микрофлоры в питательную среду добавляют антибиотики и антимикотики в дозах, не ингибирующих размножение хламидий и не обладающих токсичностью для культуры клеток. Вирулентность и инфекционность хламидий увеличивается при центрифугировании культуры клеток с материалом. Культивирование хламидий в культуре клеток позволяет проводить определение их чувствительности к антибиотикам и выявлять штаммы, не содержащие плазмиду [6, 15, 45]. Четкие критерии определения штамма чувствительного или устойчивого к данному антибиотику отсутствуют, поскольку системы *in vitro* не учитывают роль иммунитета хозяина в элиминации патогена [39].

Культуральный метод – самый трудоемкий и дорогостоящий, длительный (3–14 суток), требующий соблюдения строгих правил транспортировки клинического образца и температурного режима, наличия квалифицированного медицинского персонала. По специфичности (100 %) он является эталоном, однако его чувствительность может варьировать от 33 до 85 % [16, 19, 51]. Для выявления урогенитального хламидиоза рекомендуется использовать материал из уретры и цервикального канала, что позволяет увеличить выделение хламидий на 5 % [45]. При неактивном хламидиозе, когда в РТ хламидий приостанавливаются метаболические процессы, в культуре клеток можно получить ложноотрицательные результаты. Этим обусловлены трудности диагностики хронической персистирующей хламидийной инфекции. При хронической восходящей инфекции, вызванной *S. trachomatis*, а также при взятии у пациента с хламидиозом материала с низким количеством жизнеспособных бактерий удельный вес выявления хламидий невелик [20]. При детекции в культуре клеток хламидий для повышения чувствительности культурального метода применяются ПЦР-тест-системы для видовой

дифференциации ДНК *C. pneumoniae* и *C. trachomatis*, а также для верификации криптических плазмид у штаммов *C. trachomatis*. Это исключает ложные результаты, которые регистрируются при применении меченных флуоресцеин-изотиоцианатом (ФИТЦ) моноклональных антител и окраски по Романовскому-Гимзе или раствором Люголя [5].

Цитологический метод диагностики прост и доступен. Он дает общее представление о цитологической картине, морфологии клеток из очага поражения, наличии микробного обсеменения, мицелия грибов, простейших. Морфологические признаки позволяют определить наличие хламидий в препарате. Препараты окрашивают по Романовскому-Гимзе, Маю-Грюнвальду-Гимзе, МакКиавелло, Папаниколау, раствором Люголя [15, 19, 45]. При окраске по Романовскому-Гимзе включения хламидий выявляются как округлые или овоидные структуры, состоящие из красно-фиолетовых ЭТ и синефиолетовых РТ. В препарате можно оценить морфофункциональное состояние лимфоцитов и нейтрофилов. Наличие в препарате телец Гальберштедтера-Провачека подтверждает диагноз хламидиоза, однако их отсутствие его не исключает. На частоту обнаружения включений существенное влияние оказывает характер течения инфекционного процесса, качество соскобных препаратов. Чувствительность метода составляет 10–15 %, специфичность – 10–30 % [13]. Метод неприменим для скрининга. Диагностическая значимость цитологического метода низкая: у мужчин верифицировать хламидийную инфекцию удастся лишь в 10–15 %, а у женщин - до 30–40 % случаев (в соскобах из цервикального канала) [19]. При правильном взятии материала от больных (со слизистых влагалища и щеки) и при соответствующей квалификации врача диагностическая значимость световой микроскопии для обнаружения хламидий не уступает прямой РИФ и превосходит ИФА. С учетом выявленной в других исследованиях высокой специфичности (95,8 %), микроскопию мазка, окрашенного по Романовскому-Гимзе, можно рекомендовать для повышения достоверности диагностики, особенно при остром течении процесса [22, 31].

Серологический метод позволяет обнаружить в биологическом материале (моча, мокрота, соскоб из уретры, цервикального канала, ротоглотки, эякулят, сок предстательной железы, сыворотка крови, лейкоконцентрат, мазки периферической крови, суставная жидкость) наличие либо родо- или видоспецифического АГ – РИФ, либо специфических антихламидийных АТ классов IgA, IgM, IgG - ИФА.

В РИФ определяют АГ хламидий в эпителии и других тканях со специфическими моноклональными или поликлональными АТ к ЛПС, МОМР, рекомбинантным АГ. Чувствительность РИФ зависит от качества люминесцирующих АТ [5]. При производстве АТ для «РекомбиСлайдХламидия» НПФ ЛАБдиагностика используется первый в России генно-инженерный рекомбинантный белок, состоящий из видоспецифических эпитопов (к МОМР) поверхностного антигена *C. trachomatis*. При использовании моноклональных АТ преимущественно окрашиваются ЭТ хламидий, в меньшей степени РТ. Применение поликлональных хламидийных АТ позволяет выявлять все формы (элементарные, цитоплазматические включения, персистирующие, переходные, ретикулярные) хламидий. Кроме импортных наборов («Chlamyset», Финляндия, «Syva Micro Trak», США), широко применяются отечественные моноклональные АТ («ХлаМоноСкрин», «ХлаМоноСкрин-2»). Набор поликлональных АТ «РекомбиСлайдХламидия» позволяет качественно обнаруживать все формы *C. trachomatis* на разных стадиях их развития [10].

Существует два варианта РИФ - прямой (ПИФ) и непрямой (РНИФ). В первом случае специфические АТ метят флюорохромом, реакция проходит в один этап. Во втором случае специфическое АТ не имеет метки, для выявления образовавшегося комплекса АГ-АТ используются меченые антииммуноглобулины. Результат реакции оценивают визуально под люминесцентным микроскопом. Результат признается положительным в том случае, если препарат содержит клетки эпителия и удастся обнаружить не менее 5–10 ярко-зеленых флуоресцирующих ЭТ [13, 20, 29].

ПИФ и РНИФ широко применяются для диагностики урогенитального хламидиоза. Их дальнейшее применение сдерживается тем, что их специфичность и чувствительность находятся в пределах 85–99 и 50–90 %, соответственно [13, 19, 36, 41, 51]. Это связано с тем, что специфические АТ выпускаются разными фирмами и различаются по своему качеству. Помимо жестких условий к качеству тест-систем важное значение для получения достоверных результатов имеют подготовка пациентов к исследованию, взятие материала для исследования, дальнейшая его обработка и хранение. Для получения достоверных результатов необходимы квалифицированные специалисты по люминесцентной микроскопии. Только при корректном исполнении ПИФ очень чувствительна и высокоспецифична [37, 41, 47]. ПИФ целесообразно использовать для диагностики в группах высокого риска по урогенитальному хламидиозу, особенно у пациентов с клиническими проявлениями инфекций, передаваемых половым путем, и не оправдано для выявления АГ *C. trachomatis* в группах

низкого риска, в том числе подлежащих скрининговому обследованию [37, 49]. При сравнении ПЦР и ПИФ для индикации *C. trachomatis* в уретральных и цервикальных образцах, в основном с низким содержанием ЭТ, установлено, что чувствительность ПИФ в 10 раз выше, чем ПЦР. Диагностическая информативность ПИФ связана с ее способностью выявлять не только корпускулярные, но и растворимые АГ хламидий. Показатели РИФ менее зависят от изменения тинкториальных свойств хламидий в процессе развития инфекции, особенно при этиотропной терапии [20].

ИФА выявляет родоспецифический ЛПС хламидий. На рынке предлагается большое количество наборов зарубежных и отечественных диагностических ИФА тест-систем. ИФА удобен для скрининговых исследований, поскольку возможна объективная приборная регистрация результатов анализа. Чувствительность и специфичность ИФА составляет 20–98 и 80–99 %, соответственно. При хронической инфекции, особенно при персистенции хламидий, вероятность детекции возбудителя невелика, что ведет к ложноотрицательным результатам [20, 43, 51]. В ИФА преимущественно определяют наличие и титр противохламидийных АТ – IgM, IgA, IgG в сыворотке крови, что перспективно при определении стадии и характера течения болезни [29, 43]. Если образец для ИФА конъюгирован с пероксидазой, можно получить ложноположительный результат, поскольку многие микроорганизмы и клетки организма обладают собственными пероксидазными системами. Поэтому ИФА повсеместно отвергнут при выявлении АГ, но остается ведущим для серодиагностики [25]. Часто ложноположительный результат ИФА встречается при определении специфических АТ класса IgM и может быть обусловлен наличием ревматоидного фактора, физиологической гиперпродукцией IgM при беременности, перекрестной реакцией с АГ других возбудителей, аутоиммунным процессом, нарушением обмена веществ [44].

Хламидии обладают низкой иммуногенностью, выработка АТ в организме происходит в низких титрах. Кровь для исследования лучше брать в период обострения заболевания. Это позволяет обнаруживать антихламидийные АТ, как правило, лишь у 55–65 % больных при наличии в 2–5 % случаев ложноположительных результатов [25]. Титр АТ зависит от иммунореактивности организма и скорости их элиминации из него. Постановка диагноза хламидиоза по единичному анализу возможна лишь при наличии высокого титра противохламидийных АТ преимущественно IgM. IgM в сыворотке крови является ранним маркером инфекции и определяется через 5 дней после начала заболевания и полностью исчезает через 2–3 месяца независимо от проведенного лечения. IgA вырабатываются в сывороточной и секреторной формах. sIgA синтезируется в месте проникновения патогена – сначала выявляется в эякуляте и вагинальном отделяемом. В сыворотке крови IgA появляется через 10–14 дней от начала заболевания, обычно параллельно появлению IgG, только в более низком титре и свидетельствует о прогрессировании заболевания. Титр IgA обычно снижается к 2–4 месяцу при успешном лечении, при реинфекции их титр нарастает. IgA является маркером как острой формы, так и манифестации при хронической форме инфекции. В течение короткого периода в крови присутствуют IgM и IgA. Определение IgA более информативно в качестве маркера активной стадии хламидийной инфекции или при мониторинге эффективности лечения, так как эти АТ имеют небольшой период полураспада. В этот же период или чуть позже могут быть выявлены IgG. После перенесенной инфекции IgG могут определяться в низком титре в течение многих лет. При реинфекции или реактивации наблюдается увеличение титра IgG, который у пациентов, не подвергавшихся лечению, сохраняется неизменным. Высокий титр антихламидийных IgG диагностически важен при хронической или системной инфекциях [20]. Более корректно определять сероконверсию противохламидийных АТ (IgA, IgG) в парных сыворотках. Выявление 2–3-кратного снижения титра АТ указывает на адекватность и эффективность проводимых лечебных мероприятий. 4-кратная сероконверсия свидетельствует об обострении или прогрессировании заболевания. Для верификации персистирующей хламидийной инфекции целесообразна постановка ИФА не только на наличие АТ классов IgA, IgM, IgG, но и для определения IgG к hsp 60 хламидий [6, 27, 42]. ИФА важно для эпидемиологических обследований пациентов групп риска, особенно в экономически отсталых странах [45, 49].

Серодиагностика хламидийной инфекции до настоящего времени недостаточно успешна, поскольку заболевание вызывается низкоиммуногенным возбудителем. АТ к хламидиям сохраняются длительное время, поэтому даже у здорового населения может отмечаться фоновый титр АТ к хламидиям. При продолжительной и осложненной хламидийной инфекции можно использовать серологический метод. РНИФ – точна, но для ее постановки требуется высокая профессиональная подготовка. РНИФ является основой для дифференциации *C. trachomatis* и диагностики заболеваний у определенных категорий больных, к которым относятся дети с перинатальными пневмониями, больные с тяжелыми формами генерализованной хламидийной инфекции. Выявление АТ к хламидиям только в

одном образце сыворотки даже в титре 1 : 8 – 1 : 16 может свидетельствовать как о текущей хламидийной инфекции, так и о наличии следовой реакции, связанной с любым перенесенном в прошлом заболевании хламидийной этиологии. Нарастание титра хламидийных АТ до 1 : 64 – 1 : 256 и выше даже в одном образце сыворотки при длительно текущих и осложненных формах инфекции отражает нарастание гуморального иммунного ответа организма и при соответствующих результатах клинико-эпидемиологического анализа и учете анамнеза приобретает диагностическое значение. РНИФ позволяет проводить идентификацию хламидий до вида при наличии соответствующих тест-объектов и титровании сывороток по отношению к конкретным видам возбудителей. Высокую специфичность и информативность (90 %) имеет РНИФ для определения уровня специфических иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови [15, 25].

Молекулярно-генетические методы диагностики, основанные на выявлении ДНК или РНК хламидий, в последние годы заняли место «золотого стандарта», которое ранее принадлежало культуральному методу [13, 14, 23]. Разработан гибридационный анализ на основе меченых ДНК-зондов. Зондами являются фрагменты ДНК, полученные путем клонирования в плазмидных или фаговых векторах специфических участков исследуемых объектов, и искусственно синтезированные одноцепочечные олигонуклеотиды, последовательность которых комплементарна определенному специфическому участку генома хламидий. Чувствительность метода составляет 70–85 %, его преимуществом является возможность тестирования большого количества образцов, быстрота, автоматизация, он может применяться только для образцов материала, полученных инвазивными методами (из шейки матки, уретры) [7].

ДНК-диагностика основана на комплементарном взаимодействии нуклеиновых кислот, позволяющем с высокой точностью идентифицировать последовательность нуклеотидов в генах искомого микроба. Широкое распространение получила ПЦР. В ее основе лежит многократная амплификация фрагмента ДНК, который является маркерным для данного возбудителя. С помощью ПЦР можно обнаружить плазмидную ДНК *C. trachomatis*, фрагменты хромосомной ДНК, кодирующие МОМР, рибосомальную РНК и др. При амплификации может образоваться 1 млрд копий ДНК-мишени, которые обнаруживаются с помощью электрофореза в геле, либо гибридацией со специфичным зондом с последующим выявлением гибридов в ИФА. Преимуществом ПЦР является высокая чувствительность (70–95 %) и специфичность (97–99 %), возможность тестирования большого числа образцов [26, 37, 46, 51]. При помощи ПЦР возможно получение практически неограниченных количеств специфической ДНК. ПЦР применяют для детекции ДНК хламидий и типирования штаммов. Причиной невоспроизводимости результатов является низкое качество реагентов для ПЦР, обусловленное инактивацией наиболее лабильных реагентов тест-систем (праймеры, ДНК-полимераза), неадекватно выбранная генетическая мишень. Считалось, что самыми чувствительными диагностическими системами для ПЦР являются те, что ориентированы на детекцию криптической плазмиды, поскольку каждая клетка *C. trachomatis* содержит 10–20 копий плазмидной ДНК. Но у некоторых клинических изолятов количество бесплазмидных штаммов *C. trachomatis* варьирует от 1 до 16 %, что означает большую вероятность ложноотрицательных результатов, проверить которые в лаборатории практического здравоохранения проблематично. Для достижения высокой чувствительности и специфичности в качестве мишени используют консервативные внутри вида фрагменты генов, не гомологичных родственным генам других видов. Идеальной мишенью оказался ген Kdo-трансферазы (*gseA*), кодирующий фермент, принимающий участие в синтезе одного из основных родоспецифических компонентов ЛПС. Эта тест-система обладает высокой специфичностью при относительно низкой чувствительности, что не позволяет использовать ее для диагностики хламидиоза [6]. ПЦР ставится с инвазивными (шейка матки, уретра) и с неинвазивными образцами (моча, биоматериал из области вульвы и влагалища). Чувствительность при исследовании вагинальных проб методом ПЦР может быть низкой (53–73 %). Этот материал может быть использован при проведении скрининговых эпидемиологических исследований [28].

Качество ПЦР-диагностики зависит от специфичности используемых праймеров, строгого соблюдения технологического режима, квалификации исследователя. Возможно получение ложноположительных результатов вследствие некачественно подобранных праймеров и ложноотрицательных результатов из-за ингибирования реакции. ПЦР не требует сохранения жизнеспособности возбудителя, однако необходимо соблюдать строгие требования к условиям транспортировки клинического материала, особые нормативы для предупреждения контаминации лаборатории ДНК, что может существенно влиять на результат анализа [45, 51]. Следует учитывать высокую стоимость исследования, обусловленную дороговизной качественных праймеров, и лабораторного оборудования,

что ограничивает применение ПЦР в лабораторной практике.

С помощью биоинформационного анализа синтезированы праймеры для видовой мультиплексной детекции и идентификации *C. pneumoniae* и *C. trachomatis* у человека и обезьян, а также для детекции штаммов *C. trachomatis*, несущих плазмиду и свободных от нее. Предлагаемые ПЦР-тест-системы применяются для прямой детекции *C. pneumoniae* и *C. trachomatis* в образцах клинического материала и в культуре клеток [32, 35].

Помимо ПЦР созданы альтернативные технологии – LCR (ligase chain reaction), NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification), TMA (Transcription-Mediated Amplification), SDA (Strand Displacement Amplification), и др., с помощью которых выявляют *C. trachomatis*. В основе ЛЦР лежит легирование олигонуклеотидов, комплементарных определенной ДНК-мишени. В ЛЦР используется способность ДНК-лигазы соединять две пары комплементарных олигонуклеотидов после их гибридизации *in vitro*, что выявляется с помощью анализатора. ЛЦР может быть использована для анализа уретральных, эндоцервикальных образцов и проб мочи, при этом отмечается повышенная чувствительность определения *C. trachomatis* в моче у женщин [49].

Амплификация с применением QВ-репликазы, копирующей РНК-матрицу, основана на внедрении одноцепочечного олигонуклеотидного зонда в молекулу РНК, которая может быть амплифицирована экспоненциально после гибридизации мишени ферментом QВ-репликазой [50]. В NASBA – амплификация нуклеиновых кислот на основе сиквенса – амплифицируется РНК при одновременном использовании ферментативной активности обратной транскриптазы вируса миелобластома птиц, РНКН, Т7РНК-полимеразы в изотермальных условиях [52]. TMA (Gen-Probe) – транскрипционная амплификация, основана на амплификации с помощью транскрипции и гибридизации для качественного определения рибосомальной РНК *C. trachomatis* в исследуемых пробах (мишенями являются гены 16S рРНК). Использование двух праймеров и двух ферментов создает возможность транскрипции ДНК и последующих РНК ампликонов в изотермальных условиях [20]. На основе изотермической реакции аналогично TMA и NASBA, но с использованием в качестве мишени молекулы ДНК, разработаны методы амплификации со смещением или вытеснением цепи (SDA). Для диагностики урогенитального хламидиоза рекомендуется использовать МАНК: ПЦР, ЛЦР, ПЦР-РВ [45].

Методы экспресс-диагностики хламидиоза – иммунохроматография (ИХ) и ферментспецифические тесты. ИХ основана на образовании комплекса АГ-АТ-цветной латекс, который формирует окрашенную зону на нитроцеллюозном фильтре. В основе ИХ лежит комбинация конъюгата моноклональных АТ и коллоидного золота с поликлональными АТ, иммобилизованными на твердой фазе, что позволяет идентифицировать ЛПС хламидий. Оценка ИХ-теста происходит по характерному окрашиванию в лунке плашки, чувствительность ИХ составляет 87,5 %. Ферментспецифические тесты заключаются в расщеплении синтетического субстрата пептидазой хламидий и пурпурном окрашивании под действием хромогена продукта реакции непосредственно на тампоне с клиническим образцом. Оба теста скрининговые, обладают относительно невысокой чувствительностью (50–60 %), но простые и быстрые в использовании [6, 20].

Для верификации урогенитальной хламидийной инфекции предложен и апробирован новый способ диагностики – реакция специфического лейкоцитолита (РСЛ), основанная на определении в крови высокого показателя разрушения лейкоцитов у больных урогенитальным хламидиозом. РСЛ обладает высокой чувствительностью (100 %) и может быть использована в качестве подтверждающего теста в комплексной диагностике урогенитальных заболеваний [18].

Ключевым звеном в распознавании организмом патогенов являются образраспознающие рецепторы врожденного иммунитета – Toll-like-рецепторы (TLR), составляющие основу мембранных комплексов и экспрессирующие на всех клетках, участвующие в формировании колонизационной резистентности слизистых оболочек. Описан способ диагностики урогенитального хламидиоза, заключающийся в том, что в соскобном материале из уретры с использованием ПЦР-РВ определяют уровни экспрессии TLR-2 и TLR-4 в значении не более 5 единиц. Низкие уровни данных рецепторов указывают на хронизацию инфекционного процесса [3]. TLR слизистых оболочек урогенитального тракта через цитокиновую систему запускают местную воспалительную реакцию, определяют уровни IgG, sIgG, секреторного компонента (sc). Высокие уровни экспрессии TLR-2, TLR-4, концентрации IL-8 в цервикальном канале у больных острым хламидиозом расценивают как компенсаторную реакцию организма, направленную на локализацию патогена в очаге воспаления (шейка матки). Низкие показатели уровней TLR-2, TLR-4, повышенные IL-8 у женщин с хроническим хламидиозом свидетельствуют о нарушении местного иммунитета и менее выраженном локальном воспалении. Активация воспалительного процесса в цервикальном канале характеризуется повышением содержания

TNF- α , TLR-2, TLR-4. IL-6 выступает в роли медиатора острого воспаления. Низкое содержание INF- γ является фактором хронизации инфекционного процесса. IL-1 β усиливает воспалительный ответ путем стимуляции продукции цитокинов неинфицированными клетками [2].

Сформирована основа лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза, позволяющая в большинстве случаев достоверно устанавливать наличие патогена, динамику воспалительного процесса, эффективность проводимой терапии, критерии излеченности [6]. Выбор метода диагностики и способ оценки результатов при урогенитальном хламидиозе имеет важное значение. Ни один из существующих методов диагностики урогенитальной хламидийной инфекции не является оптимальным. «Золотым стандартом» стал грамотный комплексный подход к диагностике хламидиоза – подтверждение наличия возбудителя двумя или тремя различными методами [4, 6, 23, 40]. Будущее в диагностике хламидиоза принадлежит ПЦР, особенно ПЦР-РВ и NASBA, которые могут быть использованы в качестве арбитражного подтверждающего теста и для контроля излеченности [28].

Перспективными прямыми методами индикации хламидий является ПЦР-исследование клинического материала (мазки-соскобы), культуральный метод с детекцией возбудителя ПЦР или окрашкой по Романовскому-Гимзе с одновременным выявлением как несущих криптическую плазмиду, так и свободных от нее штаммов хламидий. Последнее позволяет прогнозировать характер течения инфекции и повышать эффективность проводимой терапии [4].

Предложена оценка степени информативности различных методов лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза в зависимости от характера течения инфекционного процесса. Сильная корреляционная связь отмечена при клинически выраженной форме инфекции – с положительными результатами ПЦР и ИФА, средняя – с положительными результатами культурального и цитологического исследования. При стертом течении хламидийной инфекции наибольший процент положительных результатов дают ПЦР и ИФА [31]. Разработан способ прогнозирования манифестной или стертой формы хламидийной инфекции человека или обезьян на основе ПЦР, обеспечивающий выбор оптимальных вариантов лечения при хламидийной инфекции. Для этого проводят мультиплексную ПЦР с сочетанием двух новых пар праймеров (Ctr и R, PLf и PLr), специфичных для *C. trachomatis*. Манифестную форму хламидийной инфекции человека или обезьян прогнозируют при положительной ПЦР с праймерами Ctr, R, PLf, PLr; стертую форму – при положительной ПЦР с праймерами Ctr, R и отрицательной ПЦР – с праймерами PLf и PLr [33]. Спонтанная хламидийная инфекция у обезьян, вызванная штаммами хламидий, гомологичными человеческим, может служить моделью для изучения хламидиоза человека. Данная модель может использоваться при апробации фармакологических препаратов, необходимых для профилактики и лечения хламидиоза у человека [14].

В настоящее время отсутствует не только единый алгоритм обследования больного с подозрением на урогенитальную хламидийную инфекцию, особенно на распространенную форму урогенитальной хламидийной инфекции с затяжным, рецидивирующим характером течения заболевания, но и единое мнение о трактовке полученных результатов. Для достоверной верификации возбудителя при генерализованной хламидийной инфекции необходимо расширять перечень исследуемых клинических образцов от больных не только из урогенитального тракта, но и из других органов и систем. Важным лабораторным диагностическим критерием при этом является обнаружение хламидий в крови, что позволяет объективно диагностировать генерализованную форму урогенитальной хламидийной инфекции [17, 25]. В этой связи решающее значение в постановке диагноза хронической генерализованной урогенитальной хламидийной инфекции и прогноза ее течения приобретают методы молекулярной диагностики на основе современных технологий и, в частности, газохроматографического и масс-спектрометрического (ГХ-МС) анализа биологического материала от больных хламидиозом [9, 21].

Установлены молекулярные маркеры инфекционной патологии почек при хронической генерализованной хламидийной инфекции – 2-пропанамид, N-амино-оксиметиламид, 2-метил-5-(1-метилэтил)-фенол, 4-4-дигидроокси-дифенил-сульфон. При их концентрации в моче 0,002–0,06 ммоль/л, 0,002–0,06 ммоль/л, 0,003–0,11 ммоль/л, 0,002–0,05 ммоль/л, соответственно, диагностируют инфекционную патологию почек, вызванную *C. trachomatis*, до начала манифестации развернутых клинических проявлений заболевания. Ранняя этиологическая диагностика специфической инфекционной патологии почек способствует проведению адекватной и эффективной терапии. Разработанные ГХ-МС диагностические критерии почечной патологии при хронической генерализованной хламидийной инфекции имеют высокий уровень диагностической чувствительности (69,1–80,9 %), диагностической специфичности (77,5–95,0 %), диагностической предсказуемости положительной (75,7–94,4 %), диагностической предсказуемости отрицательной (71,3–82,6 %) [10].

Разработка современных, недорогих, высокочувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза остается актуальной и имеет важное значение для медицинской науки и практического здравоохранения.

Список литературы

1. Афанасьев, М. С. Вирусно-бактериальная природа дисплазии и рака шейки матки / М. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, С. А. Леваков, А. А. Воробьев, И. С. Сидорова, Ю. В. Несвижский // Вестник РАМН. – 2004. – № 6. – С. 35–40.
2. Афанасьев, С. С. Связь уровней экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 с изменениями цитокинового профиля урогенитального тракта при урогенитальном хламидиозе у женщин / С. С. Афанасьев, А. Л. Байракова, Е. А. Воропаева, В. А. Алешкин, А. П. Топтыгина, О. Г. Гречишникова, О. М. Кострова, В. А. Метельская, М. С. Афанасьев, Е. А. Егорова, В. В. Слободенюк, Е. В. Фандеева, Л. И. Кафарская, Б. А. Ефимов, А. Н. Шкопоров, А. В. Караулов, Ю. В. Несвижский, С. А. Леваков, Д. Л. Теплый, О. В. Рубальский, Е. О. Рубальский // Естественные науки. – 2008. – № 4 (25). – С. 62–73.
3. Байракова, А. Л. Пат. 2327995 Рос. Федерация, МПК G01N 33/569, C12Q 1/68 Способ диагностики хронического урогенитального хламидиоза / А. Л. Байракова, В. А. Алешкин, Е. А. Воропаева, С. С. Афанасьев, Л. И. Кафарская, О. М. Кострова, Ю. В. Несвижский, О. В. Рубальский, О. Г. Гречишникова, В. А. Метельская, А. Н. Шкопоров, Б. А. Ефимов, А. А. Куракова, Е. А. Егорова, К. В. Поздняков, М. С. Афанасьев, А. М. Затева-лов, Е. В. Хохлова; заявитель и патентообладатель ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Федерального службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – № 2007123483/15; заявл. 25.06.2007; опубл. 27.06.2008. Бюл. № 18.
4. Гречишникова, О. Г. Сравнительный анализ прямых методов лабораторной диагностики урогенитального хламидиоза / О. Г. Гречишникова, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Слободенюк, А. В. Караулов, Ю. В. Несвижский, О. В. Рубальский, Е. А. Воропаева, М. С. Афанасьев, В. А. Метельская, А. Л. Байракова, Е. А. Егорова, Е. О. Рубальский // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 80–86.
5. Гречишникова, О. Г. Фенотипическая характеристика штаммов хламидий, выделенных от человека и обезьян культуральным методом / О. Г. Гречишникова, В. В. Слободенюк, В. А. Алешкин, Б. А. Лапин, С. С. Афанасьев, В. Ф. Ликов, Е. А. Воропаева, Э. К. Джикидзе, Ю. В. Несвижский, Н. В. Воложанцев, Н. Н. Полещук, Э. А. Светоч, И. А. Дятлов, М. С. Афанасьев, О. В. Рубальский, В. А. Метельская, А. Л. Байракова, Л. В. Рубанин, Е. А. Егорова, Е. О. Рубальский, З. Б. Квачева, И. В. Евсегнеева, А. В. Караулов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – № 3. – С. 44–53.
6. Дмитриев, Г. А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций / Г. А. Дмитриев. – М. : Медицинская книга; Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2003. – 336 с.
7. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем / гл. ред. К. Рэдклиф; пер. с англ. под ред. В. П. Адаскевича. – М. : Медицинская литература, 2006. – 272 с.
8. Зур, Н. В. Подострый тиреоидит как проявление генерализованной хламидийной инфекции / Н. В. Зур, А. Ю. Миронов // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2010. – № 4. – С. 60–66.
9. Зур, Н. В. Роль системы Quorum sensing при хронической урогенитальной хламидийной инфекции / Н. В. Зур, А. Ю. Миронов, В. Г. Истратов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 10. – С. 54–57.
10. Зур, Н. В. Современные методы лабораторной диагностики урогенитальной хламидийной инфекции / Н. В. Зур, А. Ю. Миронов // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2010. – № 2. – С. 33–42.
11. Зур, Н. В. Пат. 2539386 Рос. Федерация, МПК G01N 33/50 Способ диагностики инфекционной патологии почек / Н. В. Зур, А. Ю. Миронов, Е. Е. Рубальская; заявитель и патентообладатель Н. В. Зур, А. Ю. Миронов, Е. Е. Рубальская. – № 20131264443/15; заявл. 10.06.2013; опубл. 20.01.2015. Бюл. № 2.
12. Исаков, В. А. Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза. Сообщение 1. Распространенность, свойства и классификация хламидийной инфекции : аналитический обзор / В. А. Исаков, Л. Б. Куляшова, Л. А. Березина, А. В. Закревская // Terra Medica. – 2012. – № 1. – С. 11–17.
13. Инфекции, передаваемые половым путем / под ред. В. А. Аковбяна, В. И. Прохоренкова, Е. В. Соколовского. – М. : Медиа Сфера, 2007. – 744 с.
14. Караулов, А. В. Хламидийная инфекция. Новые аспекты патогенеза, иммунологии, верификации и лечения инфекции у человека и приматов / А. В. Караулов, С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, Б. А. Лапин, Е. А. Воропаева, М. С. Афанасьев, В. В. Слободенюк, А. В. Алешкин, А. Л. Байракова, О. Г. Гречишникова, И. А. Дятлов, Х. М. Галимзянов, И. В. Евстигнеева, Э. К. Джикидзе, О. В. Рубальский, Ю. В. Несвижский, А. Ю. Миронов, О. Г. Фотиади, Л. И. Кафарская, О. М. Кострова, А. П. Топтыгина, Н. С. Матвеевская, Д. С. Афанасьев, Е. О. Рубальский, Э. А. Светоч, С. Ю. Пчелинцев, О. В. Логунов, Л. И. Новикова, В. Ф. Ликов. – М. : Изд-во Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2012. – 256 с.
15. Колкова, Н. И. К вопросам диагностики хламидийных инфекций / Н. И. Колкова, В. Р. Мартынова // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 2. – С. 20–21.

16. Кудрявцева, Л. В. Клиника, диагностика и лечение хламидийной инфекции : пособие для врачей / Л. В. Кудрявцева, О. Ю. Мисюрина, Э. В. Генерозов, В. М. Говорун, А. А. Булова, В. Е. Маликов, Е. В. Липова, Э. А. Баткаев. – М. : Российская медицинская академия последипломного образования, 2001. – 29 с.
17. Лобзин, Ю. В. Хламидийные инфекции / Ю. В. Лобзин, Ю. И. Ляшенко, А. Л. Позняк. – СПб. : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. – 400 с.
18. Мананков, В. В. Диагностическое значение реакции лейкоцитолита у больных хламидиозом / В. В. Мананков, Т. П. Пашанина, В. П. Смелянский // Информационный сборник. – Сер. : Медицина. – Вып. 4. – Аллергия, астма и клиническая иммунология. – М., 1997. – С. 76.
19. Медицинская лабораторная диагностика : справочник / под ред. проф. А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 1997. – 304 с.
20. Метельская, В. А. Современные методы лабораторной диагностики хламидиозов / В. А. Метельская, В. А. Алешкин, В. В. Зверев, О. Г. Гречишникова, Е. А. Воропаева, С. С. Афанасьев, Ю. В. Несвижский, М. С. Афанасьев, А. Л. Байракова, Е. А. Егорова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2008. – № 4. – С. 111–117.
21. Миронов, А. Ю. Молекулярные маркеры патогенов / А. Ю. Миронов, Н. В. Зур. – М. : ООО «Тираж», 2013. – 184 с.
22. Миронов, А. Ю. Современные подходы к лабораторной диагностике урогенитальной хламидийной инфекции : лекция / А. Ю. Миронов, Н. В. Зур // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 7. – С. 29–36.
23. Молочков, В. А. Урогенитальный хламидиоз / В. А. Молочков. – М. : БИНОМ, 2006. – 208 с.
24. Пашко, Ю. П. Особенности распространения в организме *Chlamydia trachomatis* при хроническом течении урогенитального хламидиоза и детекция возбудителя в сыворотке крови / Ю. П. Пашко, Н. А. Зигангирова, Л. Н. Капотина, Е. Ю. Моргунова, Н. И. Колкова, Л. В. Диденко // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 7. – С. 50–57.
25. Позняк, А. Л. Особенности лабораторной диагностики хламидиозов с системными проявлениями / А. Л. Позняк, Н. В. Михайлов, А. О. Яковлев, В. М. Мудрицкий, Н. В. Нуралова, М. Н. Сидорчук, А. Ю. Шестаев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 6. – С. 42–45.
26. Пухнер, А. Ф. Хламидийные экстрагенитальные заболевания / А. Ф. Пухнер, В. И. Козлова. – М. : Триада-Х, 2004. – 128 с.
27. Савенкова, М. С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра / М. С. Савенкова // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 10–17.
28. Савичева, А. М. Этиологическая диагностика и терапия репродуктивно значимых инфекций / А. М. Савичева // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 22–28.
29. Савичева, А. М. Краткое руководство по микроскопической диагностике инфекций, передаваемых половым путем / А. М. Савичева, Е. В. Соколовский, М. Домейка. – СПб : ООО «Изд-во Фолиант», 2004. – 128 с.
30. Самойлова, Э. С. Пат. 2200957 Рос. Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/53 Способ диагностики и лечения паразитарных заболеваний и оздоровления организма / Э. С. Самойлова, Н. В. Зур; заявитель и патентообладатель Э. С. Самойлова, Н. В. Зур. – № 2001119437/14; заявл. 16.07.2001; опубл. 20.03.2003. Бюл. № 8.
31. Слободенюк, В. В. Сравнительная характеристика методов верификации *Chlamydia trachomatis* у человека и обезьян / В. В. Слободенюк, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, О. Г. Гречишникова, Е. А. Воропаева, М. С. Афанасьев, В. А. Метельская, А. Л. Байракова, Е. А. Егорова, Б. А. Лапин, Э. К. Джикидзе, А. В. Караулов, Ю. В. Несвижский, Д. Л. Теплый, О. В. Рубальский, Е. О. Рубальский // Естественные науки. – 2009. – № 1. – С. 65–71.
32. Слободенюк, В. В. Пат. 2385946 Рос. Федерация, МПК C12Q 1/68 Способ диагностики хламидийной инфекции человека или обезьян и набор для его осуществления / В. В. Слободенюк, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Б. А. Лапин, Е. А. Воропаева, В. А. Баннов, О. М. Кострова, А. В. Караулов, О. В. Рубальский, Э. К. Джикидзе, Н. В. Воложанцев, И. А. Дятлов, Э. А. Светоч, О. Г. Гречишникова, В. А. Метельская, А. Л. Байракова, М. С. Афанасьев, Е. А. Егорова, Д. С. Афанасьев, Ю. Н. Урбан, Е. О. Рубальский, А. А. Куракова; заявитель и патентообладатель ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – № 2008151550/13; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.04.2010. Бюл. № 10.
33. Слободенюк, В. В. Пат. 2385945 Рос. Федерация, МПК C12Q 1/68 Способ прогнозирования манифестной или стертой формы хламидийной инфекции человека или обезьян и набор для его осуществления / В. В. Слободенюк, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Б. А. Лапин, Е. А. Воропаева, В. А. Баннов, О. М. Кострова, А. В. Караулов, О. В. Рубальский, Э. К. Джикидзе, Н. В. Воложанцев, И. А. Дятлов, Э. А. Светоч, О. Г. Гречишникова, В. А. Метельская, А. Л. Байракова, М. С. Афанасьев, Е. А. Егорова, Д. С. Афанасьев, Ю. Н. Урбан, Е. О. Рубальский, А. А. Куракова; заявитель и патентообладатель ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – № 2008151548/13; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.04.2010. Бюл. № 10.

34. Слободенюк, В. В. Пат. 2443782 Рос. Федерация, МПК C12Q 1/04, C12Q 1/68, C12N 1/20 Способ генотипирования *Chlamydia trachomatis* / В. В. Слободенюк, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Б. А. Лапин, Х. М. Галимзянов, Е. А. Воропаева, Ю. В. Несвижский, А. В. Алешкин, О. М. Кострова, А. В. Караулов, О. В. Рубальский, Э. К. Джикидзе, И. А. Дятлов, Э. А. Светоч, О. Г. Гречишникова, В. А. Метельская, А. Л. Байракова, М. С. Афанасьев, Е. А. Егорова, Д. С. Афанасьев, Ю. Н. Урбан, Е. О. Рубальский; заявитель и патентообладатель ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – № 2010132294/10; заявл. 03.08.2010; опубл. 27.02.2012. Бюл. № 6.
35. Слободенюк, В. В. ПЦР-детекция возбудителей хламидийных инфекций человека и обезьян / В. В. Слободенюк, В. А. Алешкин, Б. А. Лапин, С. С. Афанасьев, Д. Ф. Кокушков, О. Г. Гречишникова, Е. А. Воропаева, Э. К. Джикидзе, Ю. В. Несвижский, Н. В. Воложанцев, Э. А. Светоч, И. А. Дятлов, М. С. Афанасьев, О. В. Рубальский, В. А. Метельская, А. Л. Байракова, Е. А. Егорова, Е. О. Рубальский, И. В. Евсегнеева, А. В. Караулов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – № 3. – С. 54–62.
36. Тейлор-Робинсон, Д. Диагностика хламидиоза : решают ли современные достижения проблемы клинической практики? / Д. Тейлор-Робинсон // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1996. – № 6. – С. 13–14.
37. Тейлор-Робинсон, Д. Какие тесты для диагностики инфекций, передаваемых половым путем, следует использовать в индустриально развитых странах / Д. Тейлор-Робинсон, А. Рентон // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1998. – № 5. – С. 23–26.
38. Чеботарев, В. В. Урогенитальный хламидиоз : современные проблемы диагностики, патогенеза, лечения / В. В. Чеботарев // Венеролог. – 2004. – № 1. – С. 43–48.
39. Шипицына, Е. В. Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам in vitro : методологические аспекты и клиническое значение / Е. А. Шипицына, А. М. Савичева, Т. А. Хуснутдинова, К. В. Шалепо, О. Ю. Мисюрина, В. М. Говорун, М. Домейка // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 54–64.
40. de Berbeyrac, B. Histoire naturelle des infections a Chlamydia. Physiopathologie des infections a Chlamydia : consequences diagnostiques et therapeutiques / B. de Berbeyrac, C. Bebear // Arch. Pediatr. – 2005. – Vol. 12, № 1. – P. 26–31.
41. Herrmann, B. Genital chlamydial infection among women in Nicaragua : validity of direct fluorescent antibody testing, prevalence, risk factors and clinical manifestations / B. Herrmann, F. Espinosa, R. R. Villegas // Genitourin. Med. – 1996. – Vol. 72, № 1. – P. 20–26.
42. Horner, P. J. Antigen capture ELISA for the heat shock protein (hsp 60) of *Chlamydia trachomatis* / P. J. Horner, M. Ali, D. Parker, J. N. Weber, D. Taylor-Robinson, M. O. McClure // J. Clin. Pathol. – 1996. – Vol. 49, № 8. – P. 642–647.
43. Koivisto, A. L. Chlamydial antibodies in an elderly Finnish population / A. L. Koivisto, R. Isoaho, L. Von Hertzen, M. Töyrylä, P. Laippala, S. L. Kivelä, P. Saikku // Scand. J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 31, № 2. – P. 135–139.
44. Lobau, S. Molecular cloning, sequence analysis, and functional characterization of the lipopolysaccharide biosynthetic gene kdtA encoding 3-deoxy-alpha-D-mannoctulonononic acid transferase of *Chlamydia pneumoniae* strain TW-183 / S. Lobau, U. Mamat, W. Brabetz, H. Brade // Mol. Microbiol. – 1995. – Vol. 18. – P. 391–399.
45. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Bacteriology / edited by S. P. Borriello, P. R. Murray and G. Funke. – N.Y. : Hodder Arnold (Publishers) Ltd., 2005. – Vol. 2, p. VI, ch. 78. – P. 2006–2022.
46. Naher, H. Evaluierung der Polymerase Kettenreaction zum Nachweis von *C. trachomatis* aus urogenitalem Abstrichmaterial / H. Naher, R. Hochstetter, D. Petzoldt // Hautarzt. – 1995. – № 10. – P. 633–636.
47. Ostergaard, L. Use of PCR and direct immunofluorescence microscopy for confirmation of results obtained by Syva Micro Trak *Chlamydia* enzyme immunoassay / L. Ostergaard, J. K. Moller // J. Clin. Microbiol. – 1995. – Vol. 33, № 10. – P. 2620–2623.
48. Ponsioen, C. Y. A survey of infections agents as risk factors for primary sclerosing cholangitis : are *Chlamydia* species involved? / C. Y. Ponsioen, J. Defoer, F. J. Ten Kate // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol. 14, № 6. – P. 641–648.
49. Schachter, J. DFA, EIA, PCR, LCR and other technologies: what tests should be used for diagnosis of chlamydia infections? / J. Schachter // Immunol. Invest. – 1997. – Vol. 26, № 1–2. – P. 157–161.
50. Shah, J. S. Novel, ultrasensitive, Q-beta replicase amplified hybridization assay for detection of *Chlamydia trachomatis* / J. S. Shah, J. Liu, J. Smith, S. Popoff, G. Radcliffe, W. J. O'Brien, G. Serpe, D. M. Olive, W. King // J. Clin. Microbiol. – 1994. – Vol. 32, № 11. – P. 2718–2724.
51. Sary, A. European Guideline for management of *Chlamydia* infection / A. Sary // Int. J. STD&AIDS. – 2001. – Vol. 12, № 3. – P. 31–33.
52. Van Gemen, B. A one-tube quantitative HIV-1 RNA NASBA nucleic acid amplification assay using electrochemiluminescent (ECL) labelled probes / B. van Gemen, R. van Beuningen, A. Nabbe, D. van Strijp, S. Jurriaans, P. Lens, T. Kievits // J. Virol. Methods. – 1994. – Vol. 49. – P. 157–167.
53. Xu, F. *Chlamydia trachomatis* infection in women: analysis through a surveillance case registry in Washington State, 1993–1998 / F. Xu, J. A. Schillinger, L. E. Markowitz // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 152, № 12. – P. 1164–1170.

References

1. Afanashev M. S., Aleshkin V. A., Afanashev S. S., Levakov S. A., Vorob'ev A. A., Sidorova I. S., Nesvizhskiy Yu. V. Virusno-bakterial'naya priroda displazii i raka sheyki matki [The viral and bacterial nature of dysplasia and of cervical carcinoma]. Vestnik RAMN [Annals of the Russian academy of medical sciences], 2004, no. 6, pp. 35–40.
2. Afanashev S. S., Bayrakova A. L., Voropaeva E. A., Aleshkin V. A., Toptygina A. P., Grechishnikova O. G., Kostrova O. M., Metel'skaya V. A., Afanashev M. S., Egorova E. A., Slobodenyuk V. V., Fandeeva E. V., Kafarskaya L. I., Efimov B. A., Shkoporov A. N., Karaulov A. V., Nesvizhskiy Yu. V., Levakov S. A., Teplyi D. L., Rubalsky O. V., Rubalskii E. O. Svyaz' urovney ekspressii genov TLR-2 i TLR-4 s izmeneniyami tsitokinovogo profilya urogenital'nogo trakta pri urogenital'nom khlamidioze u zhenshchin [TLR-2 and TLR-4 gene expression levels connectivity with cytokine profile changes of the urogenital tract with women urogenital chlamydiosis]. Estestvennye nauki [Natural sciences], 2008, no. 4 (25), pp. 62–73.
3. Bayrakova A. L., Aleshkin V. A., Voropaeva E. A., Afanashev S. S., Kafarskaya L. I., Kostrova O. M., Nesvizhskiy Yu. V., Rubalsky O. V., Grechishnikova O. G., Metel'skaya V. A., Shkoporov A. N., Efimov B. A., Kurakova A. A., Egorova E. A., Pozdnyakov K. V., Afanashev M. S., Zatevalov A. M., Khokhlova E. V. Sposob diagnostiki khronicheskogo urogenital'nogo khlamidioza [Diagnostic method of chronic urogenital chlamydiosis]. Patent RF, no. 2327995, 2008.
4. Grechishnikova O. G., Aleshkin V. A., Afanashev S. S., Slobodenyuk V. V., Karaulov A. V., Nesvizhskiy Yu. V., Rubalsky O. V., Voropaeva E. A., Afanashev M. S., Metel'skaya V. A., Bayrakova A. L., Egorova E. A., Rubalskii E. O. Sravnitel'nyy analiz pryamykh metodov laboratornoy diagnostiki urogenital'nogo khlamidioza [Comparative analysis of direct methods in laboratory diagnostics of urogenital chlamydiosis]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2010, vol. 5, no. 2, pp. 80–86.
5. Grechishnikova O. G., Slobodenyuk V. V., Aleshkin V. A., Lapin B. A., Afanashev S. S., Likov V. F., Voropaeva E. A., Dzhikidze E. K., Nesvizhskiy Yu. V., Volozhantsev N. V., Poleshchuk N. N., Svetoch E. A., Dyatlov I. A., Afanashev M. S., Rubalsky O. V., Metel'skaya V. A., Bayrakova A. L., Rubanin L. V., Egorova E. A., Rubalskii E. O., Kvacheva Z. B., Evsegneeveva I. V., Karaulov A. V. Fenotipicheskaya kharakteristika shtammov khlamidiy, vydelennykh ot cheloveka i obez'yan kul'tural'nyim metodom [The phenotypical characteristic of chlamydia strains separated from humans and monkeys with the application of cultural method]. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya [Immunopathology, allergology, infectology], 2009, no. 3, pp. 44–53.
6. Dmitriev G. A. Laboratornaya diagnostika bakterial'nykh urogenital'nykh infektsiy [Laboratory diagnosis of bacterial urogenital infections]. Moscow, Meditsinskaya kniga [Medical book]; N. Novgorod: Publishing House NGMA, 2003, 336 p.
7. Evropeyskie standarty diagnostiki i lecheniya zabolevaniy, peredavaemykh polovym putem [European standards of sexually transmitted infections diagnosis and treatment]. Ed. by K. Redklif, English-Russian translation ed. by V. P. Adaskevich. Moscow, Meditsinskaya literatura [Medical literature], 2006, 272 p.
8. Zur N. V., Mironov A. Yu. Podostryy tireoidit kak proyavlenie generalizovannoy khlamidiynoy infektsii [Subacute thyroiditis as a manifestation of generalized chlamydial infection]. Chelovek i ego zdorov'e: Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik [Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"], 2010, no. 4, pp. 60–66.
9. Zur N. V., Mironov A. Yu., Istratov V. G. Rol' sistemy Quorum sensing pri khronicheskoy urogenital'noy khlamidiynoy infektsii [The role of system quorum sensing under chronic urogenital chlamydia infection]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnosis], 2015, no. 10, pp. 54–57.
10. Zur N. V., Mironov A. Yu. Sovremennye metody laboratornoy diagnostiki urogenital'noy khlamidiynoy infektsii [Modern methods of laboratory diagnostics of urogenital chlamydia infections]. Chelovek i ego zdorov'e: Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik [Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"], 2010, no. 2, pp. 33–42.
11. Zur N. V., Mironov A. Yu., Rubalskaya E. E. Sposob diagnostiki infektsionnoy patologii pochek [Diagnostic method of renal infectious pathology]. Patent RF, no. 2539386, 2013.
12. Isakov V. A., Kulyashova L. B., Berezina L. A., Zakrevskaya A. V. Laboratornaya diagnostika urogenital'nogo khlamidioza. Soobshchenie 1. Rasprostranennost', svoystva i klassifikatsiya khlamidiynoy infektsii : analiticheskiy obzor [Laboratory diagnostics of urogenital chlamydiosis. Part I. Incidence, features and classification of chlamydial infection: analytical review]. Terra Medica, 2012, no. 1, pp. 11–17.
13. Infektsii, peredavaemye polovym putem [Sexually transmitted infections]. Ed. by V. A. Akovbyan, V. I. Prokhorenkov, E. V. Sokolovskiy. Moscow, Publishing House "Media Sphere", 2007, 744 p.
14. Karaulov A. V., Afanashev S. S., Aleshkin V. A., Lapin B. A., Voropaeva E. A., Afanashev M. S., Slobodenyuk V. V., Aleshkin A. V., Bayrakova A. L., Grechishnikova O. G., Dyatlov I. A., Galimzyanov Kh. M., Evstigneeva I. V., Dzhikidze E. K., Rubalsky O. V., Nesvizhskiy Yu. V., Mironov A. Yu., Fotiadi O. G., Kafarskaya L. I., Kostrova O. M., Toptygina A. P., Matveevskaya N. S., Afanashev D. S., Rubalskii E. O., Svetoch E. A., Pchelintsev S. Yu., Logunov O. V., Novikova L. I., Likov V. F. Khlamidiynaya infektsiya. Novye aspekty patogeneza, immunologii, verifikatsii i lecheniya infektsii u cheloveka i primatov [Chlamydial infection. New aspects of pathogenesis, immunology, verification and treatment of infections in humans and primates]. Moscow, published by I. M. Sechenov 1st MSMU, 2012, 256 p.

15. Kolkova N. I., Martynova V. R. K voprosam diagnostiki khlamidiynykh infektsiy [Questions of chlamydial infections diagnosis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 1998, no. 2, pp. 20–21.
16. Kudryavtseva L. V., Misyurina O. Yu., Generozov E. V., Govorun V. M., Burova A. A., Malikov V. E., Lipova E. V., Batkaev E. A. *Klinika, diagnostika i lechenie khlamidiynoy infektsii : posobie dlya vrachey [Clinical features, diagnosis and treatment of chlamydial infection: A Manual for Physicians]*. Moscow, Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, 2001, 29 p.
17. Lobzin Yu. V., Lyashenko Yu. I., Poznyak A. L. *Khlamidiynye infektsii [Chlamydial infections]*. Saint Petersburg, Publishing house "Foliant", 2003, 400 p.
18. Manankov V. V., Pashanina T. P., Smelyanskiy V. P. Diagnosticheskoe znachenie reaktsii leykotsitoliza u bol'nykh khlamidiozom [Diagnostic value of a leukolysis reaction in patients with chlamydiosis]. *Informatsionnyy sbornik. Seriya Meditsina, Vypusk 4. Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya [Information collection. Serial Medicine. Issue 4. Allergic disease, asthma and clinical immunology]*. Moscow, 1997, p. 76.
19. *Meditsinskaya laboratornaya diagnostika: spravochnik [Medical laboratory diagnosis: reference book]*. Ed. by Prof. A.I. Karpishhenko. Saint Petersburg, Intemedica, 1997, 304 p.
20. Metel'skaya V. A., Aleshkin V. A., Zverev V. V., Grechishnikova O. G., Voropaeva E. A., Afanasjev S. S., Nesvizhskiy Yu. V., Afanasjev M. S., Bayrakova A. L., Egorova E. A. *Sovremennye metody laboratornoy diagnostiki khlamidiozov [Modern methods of laboratory diagnostics of chlamydia infections]*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. [Journal of microbiology epidemiology and immunobiology]*, 2008, no. 4, pp. 111–117.
21. Mironov A. Yu., Zur N. V. *Molekulyarnye markery patogenov [Molecular markers of pathogens]*. Moscow, LLC "Tirazh", 2013, 184 p.
22. Mironov A. Yu., Zur N. V. *Sovremennye podkhody k laboratornoy diagnostike urogenital'noy khlamidiynoy infektsii : lektsiya [The modern approaches to laboratory diagnostic of urogenital chlamydia infection: a lecture]*. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnosis]*, 2013, no. 7, pp. 29–36.
23. Molochkov V. A. *Urogenital'nyy khlamidioz [Urogenital chlamydiosis]*. Moscow, "Publishing House BINOM", 2006, 208 p.
24. Pashko Yu. P., Zigangirova N. A., Kapotina L. N., Morgunova E. Yu., Kolkova N. I., Didenko L. V. *Osobennosti rasprostraneniya v organizme Chlamydia trachomatis pri khronicheskom techenii urogenital'nogo khlamidioza i detektsiya vozбудitelya v syvorotke krovi [Features of Chlamydia trachomatis distribution in the organism with chronic urogenital chlamydiosis and detection of the pathogen in the blood serum]*. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Research]*, 2010, no. 7, pp. 50–57.
25. Poznyak A. L., Mikhaylov N. V., Yakovlev A. O., Mudritskiy V. M., Nuralova N. V., Sidorchuk M. N., Shestaev A. Yu. *Osobennosti laboratornoy diagnostiki khlamidiozov s sistemnymi proyavleniyami [Features of the chlamydia laboratory diagnosis with systemic symptoms]*. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnosis]*, 2002, no. 6, pp. 42–45.
26. Pukhner A. F., Kozlova V. I. *Khlamidiynye ekstragenital'nye zabolevaniya [Chlamydial extragenital diseases]*. Moscow, Publishing House Triad-X, 2004, 128 p.
27. Savenkova M. S. *Khlamidiynaya i mikoplazmennaya infektsii v praktike pediatra [Chlamydia and Mycoplasma infections in pediatric practice]*. *Consilium Medicum*, 2005, vol. 7, no. 1, pp. 10–17.
28. Savicheva A. M. *Etiologicheskaya diagnostika i terapiya reproduktivno znachimykh infektsiy [Etiological diagnosis and treatment of reproductive infections]*. *Trudnyy patsient [Difficult patient]*, 2007, vol. 5, no. 1, pp. 22–28.
29. Savicheva A. M., Sokolovskiy E. V., Domeyka M. *Kratkoe rukovodstvo po mikroskopicheskoy diagnostike infektsiy, peredavaemykh polovym putem [Quick Guide to the microscopic diagnosis of sexually transmitted infections]*. Saint Petersburg, Publishing house "Foliant", 2004, 128 p.
30. Samoylova E. S., Zur N. V. *Sposob diagnostiki i lecheniya parazitarnykh zabolevaniy i ozdorovleniya organizma [Method for diagnosis and treatment of parasitic diseases and health improvement]*. Patent RF, no. 2200957, 2003.
31. Slobodenyuk V. V., Aleshkin V. A., Afanasjev S. S., Grechishnikova O. G., Voropaeva E. A., Afanasjev M. S., Metel'skaya V. A., Bayrakova A. L., Egorova E. A., Lapin B. A., Dzhikidze E. K., Karaulov A. V., Nesvizhskiy Yu. V., Teplyi D. L., Rubalsky O. V., Rubalskii E. O. *Sravnitel'naya kharakteristika metodov verifikatsii Chlamydia trachomatis u cheloveka i obez'yan [Comparative characteristics of Chlamydia trachomatis verification methods in humans and monkeys]*. *Estestvennye nauki [Natural sciences]*, 2009, no. 1, pp. 65–71.
32. Slobodenyuk V. V., Aleshkin V. A., Afanasjev S. S., Lapin B. A., Voropaeva E. A., Bannov V. A., Kostrova O. M., Karaulov A. V., Rubalsky O. V., Dzhikidze E. K., Volozhantsev N. V., Dyatlov I. A., Svetoch E. A., Grechishnikova O. G., Metel'skaya V. A., Bayrakova A. L., Afanasjev M. S., Egorova E. A., Afanasjev D. S., Urban Yu. N., Rubalskii E. O., Kurakova A. A. *Sposob diagnostiki khlamidiynoy infektsii cheloveka ili obez'yan i nabor dlya ego osushchestvleniya [Method of diagnosing chlamydial infection in humans and apes and a set for its implementation]*. Patent RF, no. 2385946, 2010.
33. Slobodenyuk V. V., Aleshkin V. A., Afanasjev S. S., Lapin B. A., Voropaeva E. A., Bannov V. A., Kostrova O. M., Karaulov A. V., Rubalsky O. V., Dzhikidze E. K., Volozhantsev V., Dyatlov I. A., Svetoch E. A., Grechishnikova O. G., Metel'skaya V. A., Bayrakova A. L., Afanasjev M. S., Egorova E. A., Afanasjev D. S., Urban Yu. N., Rubalskii E. O., Kurakova A. A. *Sposob prognozirovaniya manifestnoy ili stertoy formy khlamidiynoy infektsii cheloveka ili obez'yan i nabor dlya ego osushchestvleniya [Forecasting method of a symptomatic or asymptomatic form of human or monkeys chlamydial infection and a set for its implementation]*. Patent RF, no. 2385945, 2010.

34. Slobodenyuk V. V., Aleshkin V. A., Afanasjev S. S., Lapin B. A., Galimzyanov Kh. M., Voropaeva E. A., Nesvizhskiy Yu. V., Aleshkin A. V., Kostrova O. M., Karaulov A. V., Rubalsky O. V., Dzhikidze E. K., Dyatlov I. A., Svetoch E. A., Grechishnikova O. G., Metel'skaya V. A., Bayrakova A. L., Afanasjev M. S., Egorova E. A., Afanasjev D. S., Urban Yu. N., Rubalskii E. O. Sposob genotipirovaniya Chlamydia trachomatis [A method of genotyping Chlamydia trachomatis]. Patent RF, no. 2443782, 2012.
35. Slobodenyuk V. V., Aleshkin V. A., Lapin B. A., Afanasjev S. S., Kokushkov D. F., Grechishnikova O. G., Voropaeva E. A., Dzhikidze E. K., Nesvizhskiy Yu. V., Volozhantsev N. V., Svetoch E. A., Dyatlov I. A., Afanasjev M. S., Rubalsky O. V., Metel'skaya V. A., Bayrakova A. L., Egorova E. A., Rubalskii E. O., Evsegneeva I. V., Karaulov A. V. PTsR-detektsiya vozбудiteley khlamidinykh infektsiy cheloveka i obez'yan [PCR-detection and identification of chlamydia pathogens of human and monkeys]. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya [Immunopathology, allergology, infectology], 2009, no. 3, pp. 54–62.
36. Teylor-Robinson D. Diagnostika khlamidioza: reshayut li sovremennyye dostizheniya problemy klinicheskoy praktiki? [Diagnosis of chlamydiosis: can modern achievements solve the problems of clinical practice?]. Zabolevaniya, peredavaemye polovym putem [Sexually Transmitted Diseases], 1996, no. 6, pp. 13–14.
37. Teylor-Robinson D., Renton A. Kakie testy dlya diagnostiki infektsiy, peredavaemykh polovym putem, sleduet ispol'zovat' v industrial'no razvitykh stranakh [What tests for the diagnosis of sexually transmitted infections should be used in industrialized countries?]. Zabolevaniya, peredavaemye polovym putem [Sexually Transmitted Diseases], 1998, no. 5, pp. 23–26.
38. Chebotarev V. V. Urogenital'nyy khlamidioz: sovremennyye problemy diagnostiki, patogeneza, lecheniya [Urogenital chlamydiosis: modern problems of diagnosis, pathogenesis, and treatment]. Venerolog [Venereologist], 2004, no. 1, pp. 43–48.
39. Shipitsyna E. V., Savicheva A. M., Khusnutdinova T. A., Shalepo K. V., Misyurina O. Yu., Govorun V. M., Domeyka M. Ustoychivost' Chlamydia trachomatis k antibiotikam in vitro : metodologicheskie aspekty i klinicheskoe znachenie [In vitro antimicrobial resistance of Chlamydia trachomatis: methodological aspects and clinical significance]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy], 2004, vol. 6, no. 1, pp. 54–64.
40. de Berbeyrac B., Bebear C. Histoire naturelle des infections a Chlamydia. Physiopathologie des infections a Chlamydia: consequences diagnostiques et therapeutiques. Arch. Pediatr, 2005, vol. 12, no. 1, pp. 26–31.
41. Herrmann B., Espinosa F., Villegas R. R. Genital chlamydial infection among women in Nicaragua: validity of direct fluorescent antibody testing, prevalence, risk factors and clinical manifestations. Genitourin. Med., 1996, vol. 72, no. 1, pp. 20–26.
42. Horner P. J., Ali M., Parker D., Weber J. N., Taylor-Robinson D., McClure M. O. Antigen capture ELISA for the heat shock protein (hsp 60) of Chlamydia trachomatis. J. Clin. Pathol., 1996, vol. 49, no. 8, pp. 642–647.
43. Koivisto A. L., Isoaho R., Von Hertzen L., Töyrylä M., Laippala P., Kivelä S. L., Saikku P. Chlamydial antibodies in an elderly Finnish population. Scand. J. Infect. Dis., 1999, vol. 31, no. 2, pp. 135–139.
44. Lobau S., Mamat U., Brabetz W., Brade H. Molecular cloning, sequence analysis, and functional characterization of the lipopolysaccharide biosynthetic gene kdtA encoding 3-deoxy-alpha-D-mannooctulononic acid transferase of Chlamydia pneumoniae strain TW-183. Mol. Microbiol., 1995, vol. 18, pp. 391–399.
45. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Bacteriology / edited by S. P. Borriello, P. R. Murray and G. Funke, vol. 2, part. VI, chapter 78, N.Y., Hodder Arnold (Publishers) Ltd., 2005, pp. 2006–2022.
46. Naher H., Hochstetter R., Petzoldt D. Evaluierung der Polymerase Kettenreaction zum Nachweis von C. trachomatis aus urogenitalem Abstrichmaterial. Hautarzt, 1995, no. 10, pp. 633–636.
47. Ostergaard L., Moller J. K. Use of PCR and direct immunofluorescence microscopy for confirmation of results obtained by Syva Micro Trak Chlamydia enzyme immunoassay. J. Clin. Microbiol., 1995, vol. 33, no. 10, pp. 2620–2623.
48. Ponsioen C. Y., Defoer J., Ten Kate F. J. A survey of infections agents as risk factors for primary sclerosing cholangitis: are Chlamydia species involved? Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2002, vol. 14, no. 6, pp. 641–648.
49. Schachter J. DFA, EIA, PCR, LCR and other technologies: what tests should be used for diagnosis of chlamydia infections? Immunol. Invest., 1997, vol. 26, no. 1–2, pp. 157–161.
50. Shah J. S., Liu J., Smith J., Popoff S., Radcliffe G., O'Brien W. J., Serpe G., Olive D. M., King W. Novel, ultrasensitive, Q-beta replicase amplified hybridization assay for detection of Chlamydia trachomatis. J. Clin. Microbiol., 1994, vol. 32, no. 11, pp. 2718–2724.
51. Sary A. European Guideline for management of Chlamydia infection. Int. J. STD&AIDS, 2001, vol. 12, no. 3, pp. 31–33.
52. van Gemen B., van Beuningen R., Nabbe A., van Strijp D., Jurriaans S., Lens P., Kievits T. A one-tube quantitative HIV I RNA NASBA nucleic acid amplification assay using electrochemiluminescent (ECL) labeled probes. J. Virol. Methods, 1994, vol. 49, pp. 157–167.
53. Xu F., Schillinger J. A., Markowitz L. E. Chlamydia trachomatis infection in women: analysis through a surveillance case registry in Washington State, 1993–1998. Am. J. Epidemiol., 2000, vol. 152, no. 12, pp. 1164–1170.

ВИРУСНЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Кимирилова Ольга Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-965-450-73-72, e-mail: olgakim@mail.ru.

Харченко Геннадий Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-615-56-05, e-mail: xarchenkoga@mail.ru.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-570-99-31, e-mail: Bashkina@mail.ru.

Представлен обзор литературы, отражающий современное состояние проблемы вирусных менингитов у детей. Рассмотрены основные аспекты и характеристики вирусов, вызывающих нейроинфекции у человека. Подробно изложены ключевые данные по группам, факторам риска, способам передачи возбудителей вирусных менингитов. Дается описание клинической симптоматики вирусных менингитов различной этиологии (энтеровирусной, арбовирусной, паротитной, аденовирусной, герпесвирусной).

Ключевые слова: вирусные менингиты, дети, этиология, клиника.

VIRAL NEUROINFECTIONS IN CHILDREN

Kimirilova Olga G., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-965-450-73-72, e-mail: olgakim@mail.ru.

Kharchenko Gennadiy A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-615-56-05, e-mail: xarchenkoGA@mail.ru.

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

Bashkina Olga A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-570-99-31, e-mail: Bashkina@mail.ru.

The literature review reflecting the current state of the problem of viral meningitis in children is presented. The basic aspects and characteristics of viruses that cause neuroinfections in humans are considered. Key data for the groups, risk factors, methods of transmission of pathogens of viral meningites are described in detail, as well as clinical symptoms of viral meningites of various ethiology (enterovirus, arbovirus, mumps, adenovirus, herpesvirus).

Key words: viral meningitis, children, etiology, clinical features.

В структуре менингитов различной этиологии вирусные менингиты (ВМ) занимают ведущее место [1, 50]. Согласно литературным данным, по частоте преобладают энтеровирусные и арбовирусные менингиты [44, 45]. К редким формам ВМ можно отнести герпесвирусные и группы респираторных вирусов [3].

Последнее десятилетие характеризуется ростом заболеваемости ВМ во многих регионах Российской Федерации и в других странах мира в виде как спорадических случаев, так и крупных эпидемий [25, 30]. Чаще болеют дети, их заболеваемость достигает 80 % [16, 31].

Патогенез ВМ до конца не изучен. Каждый вид вируса проникает в организм человека через специфические входные ворота, с восприимчивыми к вирусу клетками, воздушно-капельным, алиментарным путем или через слизистые оболочки и кровь [47].

Диагноз вирусный менингит устанавливают на основании ряда синдромов: менингеального, интоксикационного, воспалительного изменений ликвора. Синдром воспалительных изменений ликвора имеет решающее значение в диагностике менингита [19, 41] и характеризуется повышенным ликворным давлением, увеличением количества клеток лимфоцитарного или нейтрофильно-лимфоцитарного характера.

Эпидемические вспышки энтеровирусных менингитов фиксируются в летне-осенний период, а контагиозность заболевания среди детей может достигать 80 % [15, 38]. Клиника острого вирусного менингита Коксаки и ЕСНО этиологических различий не имеет и характеризуется острым началом, лихорадкой до 39–40° С, головными болями с тошнотой и рвотой, возможностью волнообразного течения [14, 61]. Ведущими клиническими синдромами являются внутричерепная гипертензия и оболочечный симптомокомплекс, изменения ликвора от 100 до 200 и более клеток в 1 мкл лимфоцитарного или смешанного характера. У части больных наблюдается рецидивирующее или затяжное течение заболевания с миалгическими болями, экзантемой, изменениями в ротоглотке [20, 29]. Несмотря на клиническое выздоровление, полного восстановления нарушенных функций центральной нервной системы (ЦНС) нет, не нормализуются показатели биоэлектрической активности мозга, внутричерепной гемо- и ликвородинамики и т.д. [8, 24]. По данным ряда авторов [32, 40], наиболее частыми исходами энтеровирусного менингита являются церебрастения, неврозоподобные состояния, гипертензионно-гидроцефальный синдром.

В вопросе об этиологической роли респираторных вирусов в развитии менингита имеются две точки зрения. Ряд авторов говорит об этиологической связи респираторных вирусов с различными неврологическими синдромами, одновременно отрицая прямое их действие на нервные клетки [4]. Представители другой точки зрения утверждают наличие прямой этиологической связи между различными острыми респираторными заболеваниями и поражениями нервной системы воспалительного характера [26]. Такое мнение основывается на возможности воздействия вирусов не только на нейроны, но и на эндотелий мозговых сосудов. Достоверность позиции об этиологической роли респираторных вирусов в поражении нервной системы подтвердить достаточно сложно. Литературные данные свидетельствуют о возможности поражения ЦНС вирусом гриппа А (А2, А/Н3N2), а также аденовирусом человека типа 7 [43].

В клинической практике поражение нервной системы вирусами респираторной группы часто сочетается или провоцирует развитие других заболеваний, в частности, менингитов различной этиологии, как вирусных, так и бактериальных [5]. Сравнение неврологической симптоматики, сроков их появления у больных с разными респираторными инфекциями показывает отсутствие существенных различий [28]. Симптоматика первых суток заболевания представлена общемозговыми симптомами, изменениями сознания от заторможенности до его потери, клонико-тоническими судорогами, лихорадкой. Очаговая неврологическая симптоматика характеризуется большим многообразием от ствольных симптомов с парезами черепных нервов до миелитических симптомов и явлений полинейропатий [10]. Цитоз ликвора на первой неделе заболевания составляет от 80 до 200–300 клеток в 1 мкл нейтрофильно-лимфоцитарного характера, при нормальном содержании белка, сахара, хлоридов, затем лимфоцитарный с полной санацией в конце 2–3 недели заболевания [21]. Заболевание протекает сравнительно благоприятно и заканчивается чаще всего выздоровлением [17].

У детей герпесвирусная инфекция характеризуется полиморфизмом клинических проявлений с вовлечением в процесс всех фаз и реакций иммунного ответа – клеточного, гуморального, цитокинового, что во многом определяет особенности течения и клинические формы болезни [48, 62]. При изучении заболеваний, вызванных вирусом герпеса человека 1, 2, 3, 5 типов (ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВГЧ-3, ВГЧ-5), описаны различные синдромы [49], однако большинство авторов сходится во мнении, что наиболее частой причиной тяжелых случаев острых энцефалитов, возникающих спорадически, является вирус герпеса человека (ВГЧ) первого типа [13]. Нейроинфекции, вызванные ВГЧ-1 типа, характеризуются острым началом, общемозговой симптоматикой, прогрессирующим ухудшением состояния за счет развития неврологических симптомов через 2–3 дня от начала заболевания. Дальнейшее течение заболевания неблагоприятное, у 80 % больных фиксируется развитие комы, а от 5 до 80 % случаев и летальный исход в период от второй недели болезни до 1,5 месяцев [7]. У выживших пациентов отмечается выпадение высших корковых функций в виде органической деменции по олигофреническому типу. В период ранней реконвалесценции возможно формирование эпилептического синдрома

и развитие децеребрации. Описанные изменения носят стойкий характер и определяют инвалидизацию больных [33]. Воспалительная реакция оболочек мозга приводит к изменениям спинномозговой жидкости (СМЖ). Ликвор прозрачен, давление повышено, цитоз нейтрофильно-лимфоцитарного или лимфоцитарного характера. Содержание белка, глюкозы и хлоридов меняется незначительно или остается нормальным.

У новорожденных и детей раннего возраста поражение ЦНС, обусловленное ВГЧ-2 типа, может быть синдромом генерализованной герпесвирусной инфекции. Клиника герпетического менингоэнцефалита характеризуется нарушением сознания, локальными или генерализованными судорогами, менингеальным синдромом [18]. Течение диссеминированной инфекции сопровождается быстрым нарастанием симптомов и часто заканчивается смертельным исходом в течение первой недели заболевания. При исследовании СМЖ – цитоз от 60 до 200 клеток в 1 мкл лимфоцитарного или нейтрофильно-лимфоцитарного характера. Некротический характер процесса определяет тяжесть течения болезни, высокую летальность и стойкие остаточные явления у выживших больных в виде микроцефалии, гидроцефалии, порэнцефалии с образованием кистозных полостей, что клинически проявляется дефектами в психомоторном статусе вплоть до децеребрации [34].

У детей старше 1 года характерным поражением ЦНС, вызванным ВГЧ-5 типа – ветряной оспы, является энцефалит с явлениями атаксии, доминирующей в клинической картине заболевания. Нарастание неврологической симптоматики продолжается в течение 2–5 дней, затем состояние больных стабилизируется. Основным синдром – атаксия – сохраняется в течение месяца, реже до 2 недель или до 3 месяцев [36]. Изменения СМЖ – плеоцитоз лимфоцитарного, реже нейтрофильно-лимфоцитарного характера. Биохимические показатели ликвора меняются незначительно.

Среди других нозологических форм воспалительного поражения головного мозга цитомегаловирусные энцефалиты занимают незначительное место [57]. Цитомегаловирусный энцефалит имеет длительное, волнообразное, прогрессирующее течение. Возникает на фоне генерализованной формы цитомегалии, что определяет сочетание неврологической симптоматики с поражением внутренних органов [54]. Изменения со стороны ЦНС характеризуются общемозговыми и очаговыми симптомами в сочетании с уже сформировавшимися органическими дефектами (гидроцефалия и др.). У всех больных отмечается повышенная судорожная готовность. К типичным проявлениям болезни относится гипертензионно-гидроцефальный синдром с расхождением швов и нарастающим увеличением размеров головы. Вовлечение в процесс пирамидной и экстрапирамидной систем сопровождается повышением мышечного тонуса, различными гиперкенизами, возможны спастические парезы и параличи. Тяжесть течения заболевания усугубляется при возникновении кровоизлияний в головной мозг. Со стороны внутренних органов наблюдаются симптомы, связанные с поражением почек, печени, легких. Прогноз заболевания в большинстве случаев неблагоприятный, хотя описаны и случаи выздоровления [39, 52].

Паротитный менингит развивается на первой неделе заболевания в разгар поражения слюнных желез или на этапе стихания процесса. Характеризуется острым началом, головной болью диффузного характера, рвотой, менингеальным синдромом. Изменения СМЖ – умеренный плеоцитоз до 400 клеток в 1 мкл (лимфоцитарный или смешанного нейтрофильно-лимфоцитарного характера). Менингоэнцефалит сопровождается нарастанием общемозговой симптоматики, появлением очаговых поражений на 4–5 день болезни (пирамидные знаки, атаксия, нистагм и др.). Паротитный менингит и менингоэнцефалит протекают доброкачественно, чаще всего заканчиваются выздоровлением без остаточных явлений [11, 37].

Вирус Западного Нила считается часто встречающимся флавивирусом [22, 51], он широко распространен в Африке, Азии, Европе [58, 59]. Ареал распространения вируса Западного Нила охватывает юг европейской части России, Алтайский край, ряд стран СНГ (Беларусь, Казахстан, Киргизия, Узбекистан). Заболеваемость Лихорадкой Западного Нила (ЛЗН) регистрировалась в Казахстане, Азербайджане, Украине, а также в Астраханской и Волгоградской областях РФ [6]. Сегодня доказан риск заражения в долинах крупных рек Поволжского региона – Волги, Ахтубы, Дона и др. Именно здесь возникла эпидемическая вспышка 1999 г. с высокой смертностью [46]. Рост тяжелых форм и летальности в последние годы отмечают многие исследователи [23, 27].

Источником инфекции и резервуаром вируса Западного Нила в природе являются птицы [2], среди земноводных – лягушки. Основными переносчиками вируса стали комары рода *Culex* [53], играющие значимую роль в эпидемиологической ситуации городов, где эти насекомые круглогодично размножаются в сырых подвалах и проявляют агрессию по отношению к человеку. Сохранение вирусной популяции в неблагоприятные периоды (засуха, низкие температуры) происходит в

иксодовых, гамазовых и оргасовых клещах [27]. В природных очагах циркуляция вируса происходит между птицами и комарами. Основные носители, осуществляя межконтинентальную интродукцию вирусных популяций лихорадки Западного Нила (ЛЗН), способствуют формированию вторичных очагов, которые при определенных условиях становятся эндемичными [12]. Вирус ЛЗН проникает в организм человека через кожу при укусе комара или клеща. Распространяется гематогенно, обладает тропностью к клеткам ЦНС, что определяет поражение оболочек и вещества мозга, приводящее к развитию менингеального, общемозгового синдромов и развитию очаговой симптоматики [35, 60].

ЛЗН с поражением ЦНС протекает по типу серозного менингита или менингоэнцефалита, которые характеризуются острым началом, наличием лихорадки, общемозговой симптоматики, менингеальным синдромом и очаговой симптоматикой, изменениями СМЖ – цитоз от 40 до 500–600 и более клеток в 1 мкл нейтрофильно-лимфоцитарного или лимфоцитарного характера. При развитии энцефалита возникают длительные нарушения сознания и очаговая симптоматика. Течение заболевания у детей доброкачественное, в отличие от пациентов старшего возраста [42, 55]. Выделить вирус, определить его антигены и антитела можно в СМЖ, сыворотке крови, секционном материале – мозговой ткани, печени, селезенке [9, 56].

Рассмотренные данные позволяют считать вирусные нейроинфекции у детей актуальной медико-социальной проблемой современного здравоохранения и обуславливают необходимость проведения исследований в этой области педиатрии, направленных на решение вопросов оптимизации диагностики и лечения вирусных менингитов.

Список литературы

1. Альмишева, А. Ш. Эпидемиологические и экологические аспекты серозных менингитов энтеровирусной природы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Ш. Альмишева. – М., 2008. – 19 с.
2. Амховский, С. В. Обследование птиц дельты Волги на наличие вируса ЛЗН методом ПЦР / С. В. Амховский, Е. И. Самохвалов, Д. Н. Львов // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 1. – С. 14–17.
3. Боковой, А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей / А. Г. Боковой. – М.: МАКС-Пресс, 2008. – 142 с.
4. Внутривенные иммуноглобулины при нейроинфекциях у детей: пособие для врачей / под ред. проф. Н. В. Скрипченко. – М.: АПФ-трейдинг, 2009. – 18 с.
5. Вильниц, А. А. Синдром системного воспалительного ответа при бактериальных гнойных менингитах у детей и его практическое значение / А. А. Вильниц, Л. А. Амлюева // Инфекционные болезни». – 2010. – Т. 8, № S1. – С. 63.
6. Волкова, Н. Н. Лихорадка Западного Нила в Узбекистане / Н. Н. Волкова, Э. И. Мусабаев, В. А. Шерматов // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 26–29.
7. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие для врачей / под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб.: Издательство НИИ детских инфекций, 2010. – 72 с.
8. Гульман, Л. А. Энтеровирусные серозные менингиты у детей – клиника, течение, исходы / Л. А. Гульман // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: мат-лы VIII конгресса детских инфекционистов России (г. Москва, 7–9 декабря 2009 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2009. – С. 38–39.
9. Гришанова, А. П. Серологическая диагностика арбовирусных инфекций в Астраханской области в 1999–2000 годах / А. П. Гришанова, А. Р. Азарян, Т. Е. Инкина, А. И. Ковтунов, А. М. Бутенко, А. Ф. Джаркенов, А. В. Гненюк // Природно-очаговые особо опасные инфекции на Юге России их профилактика и лабораторная диагностика: сборник научных трудов Астраханской противочумной станции – Астрахань: ГУП ИПК «Волга», 2001. – С. 313–315.
10. Денесюк, Н. Б. Энтеровирусный менингит у детей: особенности клиники и лечебная тактика / Н. Б. Денесюк // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № S1. – С. 100.
11. Детские инфекции / под ред. проф. Л. Н. Мазанковой. – М.: Медпресс-информ, 2009. – 240 с.
12. Жуков, К. В. Лихорадка Западного Нила в 2010 году и ее эпидемиологические особенности в Волгоградской области / К. В. Жуков, С. С. Савченко, В. А. Антонов // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № S1. – С. 132.
13. Заводнова, О. С. Исходы раннего и позднего неонатального герпетического менингоэнцефалита / О. С. Заводнова, С. М. Безроднова // Актуальные проблемы педиатрии: мат-лы XV конгресса педиатров России (г. Москва, 14–17 февраля 2011 г.). – М.: Педиатрия, 2011. – С. 64.
14. Зиновьева, Л. И. Клиническая характеристика серозных менингитов у детей / Л. И. Зиновьева, И. В. Иванов // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № S1. – С. 187.
15. Иванова, О. Е. Этиология серозных менингитов в г. Москве в 2008–2012 гг. / О. Е. Иванова, Т. П. Еремеева, О. Ю. Байкова // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № S1. – С. 167.
16. Иванова, Г. П. Цитокинотерапия при менингоэнцефалитах у детей / Г. П. Иванова, Н. В. Скрипченко, Н. Б. Серебрянная // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № S1. – С. 127–128.
17. Инфекционные болезни у детей / под ред. Д. Марри. – М.: Практика, 2006. – 640 с.

18. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 300 с.
19. Комарова, Т. В. Клинико-патогенетическое значение дезинтоксикационной функции ликвора при серозных энтеровирусных менингитах у детей / Т. В. Комарова, Е. С. Гасилина, И. Г. Ямшикова, А. П. Федорова // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат-лы IX конгресса детских инфекционистов России (г. Москва, 9–10 декабря 2010 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2010. – С. 45.
20. Кохен, М. Э. Детская неврология / М. Э. Кохен; под ред. проф. А. С. Петрунина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 379 с.
21. Конакова, О. В. Некоторые клинико-эпидемиологические особенности серозных менингитов у детей в летне-осенний период 2007 года в Запорожской области / О. В. Конакова, О. В. Усачева, Е. А. Силина // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат-лы IX конгресса детских инфекционистов России (г. Москва, 9–10 декабря 2010 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2010. – С. 46.
22. Красовская, Т. Ю. Выявление случаев лихорадки Западного Нила на территории Саратовской области в 2012 году / Т. Ю. Красовская, Н. И. Миронова, Е. В. Найденова, С. А. Щербакова // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № S1. – С. 216.
23. Красовская, Т. Ю. Изучение иммунной прослойки населения Саратовской области к вирусу Западного Нила в 2011–2012 годах / Т. Ю. Красовская, Е. В. Найденова, С. А. Щербакова // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № S1. – С. 216–217.
24. Литяева, В. А. Актуальность реабилитации детей, перенесших энтеровирусный менингит / В. А. Литяева, О. В. Ковалева, Р. И. Логинова // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат-лы X Конгресса детских инфекционистов России (г. Москва, 7–9 декабря 2011 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2011. – С. 62.
25. Литяева, В. А. Энтеровирусная инфекция у детей на подъеме заболеваемости / В. А. Литяева, О. В. Ковалева // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № S1. – С. 177.
26. Лобзин, Ю. В. Менингиты и энцефалиты / Ю. В. Лобзин, В. В. Пилипенко, Ю. Н. Громыко. – СПб.: Фолиант, 2001. – 123 с.
27. Львов, Д. К. Лихорадка Западного Нила / Д. К. Львов, В. Б. Писарев, В. А. Петров, Н. В. Григорьева. – Волгоград, 2004. – 101 с.
28. Михайлова, Е. В. Современные особенности течения энтеровирусных инфекций у детей / Е. В. Михайлова, Б. А. Кашеев, Т. Г. Ильичева // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № S1. – С. 205.
29. Мироманова, Н. А. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции в период эпидемических вспышек и sporadicческой заболеваемости / Н. А. Мироманова, Т. В. Брум, Ю. Н. Патеюк // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат-лы IX конгресса детских инфекционистов России (г. Москва, 9–10 декабря 2010 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2010. – С. 62–63.
30. Мурина, Е. А. Эпидемиологические особенности вспышки серозного менингита в Санкт-Петербурге в 2008–2010 годах / Е. А. Мурина, М. В. Иванова, Н. В. Скрипченко // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат-лы X Конгресса детских инфекционистов России (г. Москва, 7–9 декабря 2011 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2011. – С. 78.
31. Попов, А. Ф. Энтеровирусная инфекция / А. Ф. Попов, А. А. Корель // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № S1. – С. 249.
32. Руководство по детской неврологии / под ред. В. И. Гузевой. – СПб.: Фолиант, 2004. – 496 с.
33. Савенкова, М. С. Катамнез, обследование и лечение детей с поражением ЦНС, инфицированных герпесвирусами / М. С. Савенкова, А. К. Абдулаев, А. А. Афанасьева, Е. А. Фомичева // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат-лы IX конгресса детских инфекционистов России (г. Москва, 9–10 декабря 2010 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2010. – С. 85.
34. Савенкова, М. С. Роль герпесвирусных и внутриклеточных инфекций у детей с органической и перинатальной патологией ЦНС / М. С. Савенкова, Г. М. Балакирова, Е. О. Власова, А. А. Афанасьева // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: материалы IX конгресса детских инфекционистов России (г. Москва, 9–10 декабря 2010 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2010. – С. 85–86.
35. Симованьян, Э. Н. Характеристика менингоэнцефалитической формы лихорадки Западного Нила у детей / Э. Н. Симованьян, Н. М. Колодяжная, Р. А. Базаренко, С. Я. Погосян // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: мат-лы XI Конгресса детских инфекционистов России (г. Москва, 7–9 декабря 2012 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2012. – С. 76–77.
36. Скрипченко, Н. В. Характеристика нейро поражений при ветряной оспе у детей / Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова, Т. Н. Трофимова // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: мат-лы III конгресса педиатров-инфекционистов России (г. Москва, 8–10 декабря 2004 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2004. – С. 213.
37. Тимченко, В. Н. Эпидемический паротит / В. Н. Тимченко – СПб.: ЭЛБИ СПб., 2007. – 260 с.
38. Тимошенко, Г. П. Клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов у детей / Г. П. Тимошенко, Б. П. Мазиян // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: мат-лы III конгресса педиатров-инфекционистов России (г. Москва, 8–10 декабря 2004 г.). – СПб.: Специальная Литература, 2004. – С. 223.

39. Толетикова, Т. В. Поражение нервной системы при цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни / Т. В. Толетикова, Т. А. Михно, В. Т. Коклевич // *Инфекционные болезни*. – 2014. – Т. 12, № S1. – С. 314.
40. Харченко, Г. А. Энтеровирусные нейроинфекции у детей / Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова // *Астраханский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 197–201.
41. Хохлова, З. А. Серозный менингит в период сезонного подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией / З. А. Хохлова, Р. А. Гилова // *Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: мат-лы VIII конгресса детских инфекционистов России (г. Москва, 7–9 декабря 2009 г.)*. – СПб: Специальная Литература, 2009. – С. 352.
42. Ющук, Н. Д. Заразные болезни человека / Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров, С. С. Крошева. – М.: Медицина, 2009. – 262 с.
43. Aberg, N. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics / N. Aberg, J. Sundell, B. Eriksson, B. Hesselmar, B. Aberg // *Allergy*. – 1996. – Vol. 51, № 4. – P. 232–237.
44. Besseloar, T. G. Antigenic analysis of West Nile strains using monoclonal antibodies / T. G. Besseloar, N. K. Blackburn // *Arch. viral.* – 1988. – Vol. 99. – P. 75–84.
45. Cantile, C. Clinical and neuropathological features of West Nile virus equine encephalomyelitis in Italy / C. Cantile, G. De Guardo, C. Eleni, M. Arispici // *Equine vet. J.* – 2000. – Vol. 32, № 1. – P. 31–35.
46. Centres for Disease Control and Prevention. Update – West Nile virus encephalitis. New York, 1999 // *Morb. Mort. Weekly Rep.* – Vol. 48, № 41. – P. 944–946.
47. Fillippine, E. M. Nonatallerpes virus simplex infection presenting with fever alone / E. M. Fillippine, B. Z. Katz // *J. Hum. viral.* – 2001. – Vol. 4, № 4. – P. 223–225.
48. Franczoli, J. Human cytomegalovirus paralyzes macrophage motility through down-regulation of chemokine receptors, reorganization of the cytoskeleton and release of macrophage migration inhibitory factor / J. Franczoli, S. Savani // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 477–488.
49. Hollier, J. M. Human herpes virus in pregnancy: cytomegalovirus, Epshtein-Barr virus and variocella zoster virus / J. M. Hollier, H. Jrisom // *Clin. Perinatol.* – 2005. – Vol. 23, № 3. – P. 671–696.
50. Hubalek, Z. West Nile Fever – a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe / Z. Hubalek, J. Halouzka // *Emerg. Infect. Dis.* 1999. – Vol. 5, № 5. – P. 643–650.
51. Ilkal, M. A. Mental studies on the vector potential of certain species to West Nile virus / M. A. Ilkal, M. S. Mavale-Prasa, P. G. Jacob, G. Geevarghese, K. Banerjee // *Indian. J. med. Res.* – Vol. 106, № 2. – P. 225–228.
52. Just-Niibling, J. Primary cytomegalovirus infection in an outpatient setting laboratory markers and clinical aspects / J. Just-Niibling // *Infection*. – 2003. – Vol. 31, № 5. – P. 318–323.
53. Jupp, P. G. Quantitative experiments on the vector capability of *Culex (Culex) pipiens fatigans* Wiedemann with West Nile and Sindbis virus / P. G. Jupp, B. M. McIntosh // *J. Med. Entomol.* – 1970. – Vol. 7, № 3. – P. 353–356.
54. Murph, J. R. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection maternal risk factors and molecular analysis of cytomegalovirus strains / J. R. Murph, J. E. Sonza, J. D. Dawson, P. M. Benson // *Am. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 147, № 10. – P. 940–944.
55. Savage, H. M. Entomologic and avian investigations of an epidemic of West Nile fever in Romania in 1996, with serologic and molecular characterization of a virus isolate from mosquitoes / H. M. Savage, C. Ceianu, G. Nicolescu, N. Karabatsos, R. Lanciotti, A. Vladimirescu, L. Laiv, A. Ungureanu, C. Romanca, T. F. Tsai // *Am. J. trop. Med. Hyg.* – 1999. – Vol. 61, № 4. – P. 600–611.
56. Sixl, W. Serological examinations for antibodies against West Nile virus, Semliki virus and Chikungunya virus in laboratory mice, parasitized by nidicolle fauna from swallow nests / W. Sixl // *Georg. Med.* – 1988. – № 1. – P. 51–55.
57. Sinzger, C. Human cytomegalovirus cell tropism and pathogenesis / C. Singer, Y. Jahu // *Intervirology*. – 1996. – Vol. 39, № 5–6. – P. 302–319.
58. Steele, K. E. Pathology of fatal West Nile virus infections in native and exotic birds during the 1999 outbreak in New York City / K. E. Steele, M. J. Linn, R. J. Schoepp, N. Komar, T. W. Geisbert, R. M. Manduca, P. P. Calle, B. L. Raphael, T. L. Clippinger, T. Larsen, J. Smith, R. S. Lanciotti, N. A. Panella, T. S. McNamara // *Vet. Pathol.* – 2000. – Vol. 37. – P. 208–224.
59. Tber, A. A. West Nile fever in horses in Morocco / A. A. Tber // *Bull. OIE*. – 1996. – Vol. 108, № 11. – P. 867–869.
60. Tsai, T. F. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania / T. F. Tsai, F. Popovici, C. Cemescu, G. L. Campbell, N. I. Nedelcu // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352, № 9130. – P. 767–771.
61. Vitaszil, E. Asymptomatic cerebellar atrophy after acute enteroviral encephalitis / E. Vitaszil, A. Kamondi, A. Csilik, B. Bahar // *Devol. Med. Child. Neurol.* – 2005. – Vol. 47. – P. 486–488.
62. Yoda, K. Oropharyngotonsillitis associated with nonprimary Epstein-Barr virus infection / K. Yoda, T. Sada, T. Kurata, H. Aramaki // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2000. – Vol. 126, № 2. – P. 185–193.

References

1. Al'misheva A. Sh. Epidemiologicheskie i ekologicheskie aspekty seroznykh meningitov enterovirusnoy prirody. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Epidemiological and ecological aspects of serous meningitis of enteroviral nature. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 19 p.
2. Amkhovskiy S. V., Samokhvalov E. I., L'vov D. N. Obsledovanie ptits del'ty Volgi na nalichie virusa LZN metodom PTsR [Examinations of birds in the Volga delta (Astrakhan region, 2001) for Western Nile Fever virus by using the method of reverse transcription - polymerase chain reaction]. Voprosy virusologii [Problems of Virology], 2003, no. 1, p. 14–17.
3. Bokovoy A. G. Gerpsevirusnye infektsii u detey [Herpesvirus infections in children]. Moscow, MAKS-Press, 2008, 142 p.
4. Vnutrivennyye immunoglobuliny pri neyroinfektsiyakh u detey. Posobie dlya vrachey. [Intravenous immunoglobulins in children with neuroinfections]. Ed. by N. V. Skripchenko, Moscow, APF-trading, 2009, 18 p.
5. Vil'nits A. A., Amlieva L. A. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri pri bakterial'nykh gnoynnykh meningitakh u detey i ego prakticheskoe znachenie [Systemic inflammatory response syndrome at bacterial purulent meningitis in children and its practical significance]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2010, vol. 8, no. S1, p. 63.
6. Volkova N. N., Musabaev E. I., Shermatov V. A. Likhoradka Zapadnogo Nila v Uzbekistane [West Nile fever in Uzbekistan]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2012, vol. 10, no. 2, pp. 26–29.
7. Vrozhdennyye infektsii: klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika. Uchebnoe posobie dlya vrachey [Congenital infections: clinical features, diagnosis, treatment, prevention. Manual for doctors]. Ed. by Yu. V. Lobzina, Saint Petersburg, Published by Research Institute of Children Infections, 2010, 72 p.
8. Gul'man L. A. Enterovirusnye seroznye meningity u detey – klinika, techenie, iskhody [Enteroviral serous meningitis in children – clinical features, course, outcomes] Materialy VIII kongressa detskikh infektsionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksिनoprofilaktiki u detey». Moskva 7–9 dekabrya 2009 [Materials of the 8th Congress of Russian children's infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children" Moscow, 7–9 December 2009]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2009, pp. 38–39.
9. Grishanova A. P., Azaryan A. R., Inkina T. E., Kovtunov A. I., Butenko A. M., Dzharkenov A. F., Gnenyuk A. V. Serologicheskaya diagnostika arbovirusnykh infektsiy v Astrakhanskoy oblasti v 1999–2000 godakh. Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy protivochumnoy stantsii [Serological diagnosis of arbovirus infections in the Astrakhan region in 1999–2000. Collection of scientific works of the Astrakhan Anti-Plague Station]. Astrakhan, Publishing house "Volga", 2001, pp. 313–315.
10. Denesyuk N. B. Enterovirusnyy meningit u detey: osobennosti kliniki i lechnaya taktika [Enteroviral meningitis in children: clinical features and therapeutic tactics]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2011, vol. 9, no. S1, p. 100.
11. Detskie infektsii [Children's infections]. Ed. by Prof. L. N. Mazankova. Moscow, Medpress-inform, 2009, 240 p.
12. Zhukov K. V., Savchenko S. S., Antonov V. A. Likhoradka Zapadnogo Nila v 2010 godu i ee epidemiologicheskie osobennosti v Volgogradskoy oblasti [West Nile virus in 2010 and its epidemiological features in the Volgograd Region]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2011, vol. 9, no. S1, p. 132.
13. Zavodnova O. S., Bezrodnova S. M. Iskhody rannego i pozdnego neonatal'nogo gerpetcheskogo meningoentsefalita [Outcomes of early and late neonatal herpes virus meningoencephalitis]. Materialy XV kongressa pediatrov Rossii "Aktual'nye problemy pediatrii". Moskva, 14–17 fevralya 2011 [Materials of the 15th Congress of pediatricians of Russia "Actual problems of Pediatrics". Moscow, 14–17 February 2011]. Moscow, Publishing House "Pediatrya" [Pediatrics], 2011, p. 64.
14. Zinov'eva L. I., Ivanov I. V. Klinicheskaya kharakteristika seroznykh meningitov u detey [Clinical characteristics of serous meningitis in children]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2014, vol. 12, no. S1, p. 187.
15. Ivanova O. E., Eremeeva T. P., Baykova O. Yu. Etiologiya seroznykh meningitov v g. Moskve v 2008–2012 gg. [The etiology of serous meningitis in Moscow in 2008–2012 years]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2013, vol. 11, no. S1, p. 167.
16. Ivanova G. P., Skripchenko N. V., Serebryannaya N. B. Tsitokinoterapiya pri meningoentsefalitakh u detey [Cytokine therapy at meningoencephalitis in children]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2010, vol. 8, no. S1, p. 127–128.
17. Infektsionnye bolezni u detey [Infectious diseases in children]. Ed. by D. Marri. Moscow, Praktika [Practice], 2006, 640 p.
18. Isakov V. A., Arkhipova E. I. Gerpsevirusnye infektsii cheloveka: rukovodstvo dlya vrachey [Herpesvirus human infections: a guide for doctors]. Saint Petersburg, SpetsLit. [Special Literature], 2006, 300 p.

19. Komarova T. V., Gasilina E. S., Yamshikova I. G., Fedorova A. P. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie dezintoksikatsionnoy funktsii likvora pri seroznykh enterovirusnykh meningitakh u detey [Clinical and pathogenetic value of liquor detoxification function in serous enteroviral meningites in children]. Materialy IX kongressa detskikh infektsionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki". Moskva 9–10 dekabrya 2010 [Materials of the 9th Congress of Russian children's infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 9–10 December 2010]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2010, p. 45.
20. Kokhen M. E. Detskaya nevrologiya [Pediatric Neurology]. Ed. by Prof. A. S. Petrunin. Moscow, Geotar-Media, 2010, 379 p.
21. Konakova O. V., Usacheva O. V., Silina E. A. Nekotorye kliniko-epidemiologicheskie osobennosti seroznykh meningitov u detey v letne-osenniy period 2007 goda v Zaporozhskoy oblasti [Some clinical and epidemiological features of serous meningites in children in the summer and autumn of 2007 in the Zaporozhye region] Materialy IX kongressa detskikh infektsionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki". Moskva, 9–10 dekabrya 2010 [Materials of the 9th Congress of Russian children's infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 9–10 December 2010]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2010, p. 46.
22. Krasovskaya T. Yu., Mironova N. I., Naydenova E. V., Shcherbakova S.A. Vyyavlenie sluchaev likhoradki Zapadnogo Nila na territorii Saratovskoy oblasti v 2012 godu [Identifying cases of West Nile fever in the Saratov region in 2012]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2013, vol. 11, no. S1, p. 216.
23. Krasovskaya T. Yu., Naydenova E. V., Shcherbakova S. A. Izuchenie immunnogo statusa naseleniya Saratovskoy oblasti k virusu Zapadnogo Nila v 2011–2012 godakh [The study of the immune status of the population of the Saratov region to the West Nile virus in 2011–2012]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2013, vol. 11, no. S1, pp. 216–217.
24. Lityaeva V. A., Kovaleva O. V., Loginova R. I. Aktual'nost' reabilitatsii detey, perenesshikh enterovirusnyy meningit [The urgency of the rehabilitation of children who have had enteroviral meningitis]. Materialy X Kongressa detskikh infektsionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki". Moskva 7–9 dekabrya 2011. [Materials of the 10th Congress of children's infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 7–9 December 2011]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2011, p. 62.
25. Lityaeva V. A., Kovaleva O. V. Enterovirusnaya infektsiya u detey na pod"eme zabolevaemosti [Enterovirus infection in children on the rise of morbidity]. Infektsionnye bolezni. [Infectious diseases], 2010, vol. 8, no. S1, p. 177.
26. Lobzin Yu. V., Pilipenko V. V., Gromyko Yu. N. Meningity i entsefality [Meningitis and encephalitis]. Saint Petersburg, Foliant, 2001, 123 p.
27. L'vov D. K., Pisarev V. B., Petrov V. A., Grigor'eva N. V. Likhoradka Zapadnogo Nila [West Nile Fever]. Volgograd, Izdatel', 2004, 101 p.
28. Mikhaylova E. V., Kashcheev B. A., Il'icheva T. G. Sovremennyye osobennosti techeniya enterovirusnykh infektsiy u detey [Modern peculiarities of enteroviral infections in children]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2010, vol. 8, no. S1, p. 205.
29. Miromanova N. A., Brum T. V., Pateyuk U. N. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti enterovirusnoy infektsii v period epidemicheskikh vspyshek i sporadicheskoy zabolevaemosti [Clinical and epidemiological features of enterovirus infection during the outbreaks and sporadic morbidity] Materialy IX kongressa detskikh infektsionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki". Moskva 9–10 dekabrya 2010 [Materials of the 9th Congress of Russian children's infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 9–10 December 2010]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2010, pp. 62–63.
30. Murina E. A., Ivanova M. V., Skripchenko N. V. Epidemiologicheskie osobennosti vspysyki seroznogo meningita v Sankt-Peterburge v 2008-2010 godakh [Epidemiological features of serous meningitis outbreak in St. Petersburg in 2008-2010]. Materialy X kongressa detskikh infektsionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infektsionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki". Moskva 7–9 dekabrya 2011 [Materials of the 10th Congress of Russian children's infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 7–9 December 2011]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2011, p. 78.
31. Popov A. F., Korel' A. A. Enterovirusnaya infektsiya [Enterovirus infection] Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2010, vol. 8, no. S1, p. 249.
32. Guzeeva V. I. Rukovodstvo po detskoj nevrologii [Manual of Pediatric Neurology]. Saint Petersburg, Foliant, 2004, 496 p.

33. Savenkova M. S., Abdulaev A. K., Afanas'eva A. A., Fomicheva E. A. Katamnez, obsledovanie i lechenie detey s porazheniem TsNS, infitsirovannykh herpesvirusami [Catamnesis, examination and treatment of children with central nervous system lesions infected with herpesviruses] Materialy IX kongressa detskikh infektzionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infektzionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki u detey". Moskva 9–10 dekabrya 2010 [Materials of the 9th Congress of Russian children's infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 9–10 December 2010]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2010, p. 85.
34. Savenkova M. S., Balakirova G. M., Vlasova E. O., Afanas'eva A. A. Rol' herpesvirusnykh i vnutrikletochnykh infektsiy u detey s organicheskoy i perinatal'noy patologiej TsNS [The role of herpesvirus and intracellular infections in children with organic and perinatal pathology of the CNS] Materialy IX kongressa detskikh infektzionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infektzionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki u detey". Moskva 9–10 dekabrya 2010 [Materials of the 9th Congress of Russian children's infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 9–10 December 2010]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2010, pp. 85–86.
35. Simovan'yan E. N., Kolodyazhnaya N. M., Bazarenko R. A., Pogosyan S. Ya. Kharakteristika meningoentsefaliticheskoy formy likhoradki Zapadnogo Nila u detey [Characteristics of the meningoencephalitic form of West Nile fever in children]. Materialy XI kongressa detskikh infektzionistov "Aktual'nye voprosy infektzionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki u detey". Moskva 7–9 dekabrya 2012 [Materials of the 11th Congress of children's infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 7–9 December 2012]. Moscow, 2012. pp. 76–77.
36. Skripchenko N. V., Ivanova G. P., Trofimova T. N. Kharakteristika neyro porazheniy pri vetryanoy ospe u detey [Characteristics of neural lesions at chickenpox in children] Materialy III kongressa pediatrov infektzionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infektzionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki u detey". Moskva 8–10 dekabrya, 2004 [Materials of the 3rd Congress of Russian pediatric infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 8–10 December 2004]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2004, p. 213.
37. Timchenko V. N. Epidemicheskij parotit [Epidemic parotiditis]. Saint Petersburg, ELBI, 2007, 260 p.
38. Timoshenko G. P., Maziyan B. P. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika seroznykh meningitov u detey [Clinical and epidemiological characteristics of serous meningitis in children] Materialy III kongressa pediatrov infektzionistov Rossii "Aktual'nye voprosy infektzionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki u detey". Moskva 8–10 dekabrya, 2004 [Materials of the 3rd Congress of Russian pediatric infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 8–10 December 2004]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2004, p. 223.
39. Toletikova T. V., Mikhno T. A., Koklevich V. T. Porazhenie nervnoy sistemy pri tsitomegalovirusnoy infektsii u detey pervogo goda zhizni [Damage to the nervous system at a cytomegalovirus infection in children under one year]. Infektzionnye bolezni [Infectious diseases], 2014, vol. 12, no. S1, p. 314.
40. Kharchenko G. A., Kimirilova O. G. Enterovirusnye neyroinfektzii u detey [Enteroviral neuroinfections in children]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 2, pp. 197–201.
41. Khokhlova Z. A., Gilova R. A. Seroznyy meningit v period sezonnogo pod"ema zabolevaemosti enterovirusnoy infektsiei [Serous meningitis during the period of seasonal rise of the incidence of enterovirus infection] Materialy VIII kongressa detskikh infektzionistov "Aktual'nye voprosy infektzionnoy patologii i vaksinoprofilaktiki u detey". Moskva, 7–9 dekabrya, 2009 [Materials of the 8th Congress of children's infectiologists "Actual problems of infectious pathology and a vaccinal prevention in children". Moscow, 7–9 December 2009]. Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura [Special Literature], 2009, p. 352.
42. Yushchuk N. D., Vengerov Yu. Ya., Krosheva S. S. Zaraznye bolezni cheloveka [Human infectious diseases]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2009, 262 p.
43. Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy*, 1996, vol. 51, no. 4, pp. 232–237.
44. Besseloar T. G., Blackburn N. K. Antigenic analysis of West Nile strains using monoclonal antibodies. *Arch. viral.*, 1988, vol. 99, pp. 75–84.
45. Cantile C., Guardo G. De, Eleni C., Arispici M. Clinical and neuropathological features of West Nile virus equine encephalomyelitis in Italy. *Equine vet. J.*, 2000, vol. 32, no. 1, pp. 31–35.
46. Centres for Disease Control and Prevention. Update – West Nile virus encephalitis. *New York, 1999. Morb. Mort. Weekly Rep.* vol. 48, no. 41, pp. 944–946.
47. Fillippine E. M., Katz B. Z. Nonatallherpes virus simplex infection presenting with fever alone. *J. Hum. viral.*, 2001, vol. 4, no. 4, pp. 223–225.
48. Franczoli J., Savani S. 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.

49. Hollier J. M., Jrisson H. Human herpes virus in pregnancy: cytomegalovirus, Epshtein-Barr virus and varicella zoster virus. Clin. Perinatol., 2005, vol. 23, no. 3, pp. 671–696.
50. Hubalek Z., Halouzka J. West Nile Fever – a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. Emerg. Infect. Dis., 1999, vol. 5, no. 5, pp. 643–650.
51. Ilkal M. A., Mavale Prasa M. S., Jacob P. G., Geevarghese G., Banerjee K. Mental studies on the vector potential of certa species to West Nile virus. Indian. J. med. Reg, vol. 106, no. 2, pp. 225–228.
52. Just-Niibling J. Primary cytomegalovirus infection in an outpatient setting laboratory markers and clinical aspects. J. Just-Niibling. Infection., 2003, vol. 31, no. 5, pp. 318–323.
53. Jupp P. G., McIntosh B. M. Quantitative experiments on the vector capability of Culex (Culex) pipiens fatigans Wiedemann with West Nile and Sindbis virus. J. Med. Entomol., 1970, vol. 7, no. 3, pp. 353–356.
54. Murph J. R., Sonza J. E., Dawson J. D., Benson P. M. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection maternal risk factors and molecular analysis of cytomegalovirus strains. Am. Epidemiol., 1998, vol. 147, no. 10, pp. 940–944.
55. Savage H. M., Ceianu C., Nicolescu G., Karabatsos N., Lanciotti R., Vladimirescu A., Laiv L., Ungureanu A., Romanca C., Tsai T. F. Entomologic and avian investigations of an epidemic of West Nile fever in Romania in 1996, with serologic and molecular characterization of a virus isolate from mosquitoes. Am. J. trop. Med. Hyg., 1999, vol. 61, no. 4, pp. 600–611.
56. Sixl W. Serological examinations for antibodies against west Nile virus, Semlikivirus and chikungunyavirus in laboratory mice, parasitized by nidicole fauna from swallow s nests. Georg. Med., 1988, no. 1, pp. 51–55.
57. Sinzger C., Jahu Y. Human cytomegalovirus cell tropism and pathogenesis. Intervirology, 1996, vol. 39, no. 5–6, pp. 302–319.
58. Steele K. E., Linn M. J., Schoepp R. J., Komar N., Geisbert T. W., Manduca R. M., Calle P. P., Raphael B. L., Clippinger T. L., Larsen T., Smith J., Lanciotti R. S., Panella N. A., McNamara T. S. Pathology of fatal West Nile virus infections in native and exotic birds during the 1999 outbreak in New York City. Vet. Pathol., 2000, vol. 37, pp. 208–224.
59. Tber A. A. West Nile fever in horses in Morocco. OIE, 1996, vol. 108, no. 11, pp. 867–869.
60. Tsai T. F., Popovici F., Cemescu C., Campbell G. L., Nedelcu N. I. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. Lancet, 1998, vol. 352, no. 9130, pp. 767–771.
61. Vitaszil E., Kamondi A., Csilik A., Bahar B. Asymptomatic cerebellar atrophy after acute enteroviral encephalitis. Devol. Med. Child. Neurol., 2005, vol. 47, pp. 486–488.
62. Yoda K., Sada T., Kurata T., Aramaki H. Oropharyngotonsillitis associated with nonprimary Epstein-Barr virus infection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg., 2000, vol. 126, no. 2, pp. 185–193.

УДК 616.127-005.3:616.153.96

14.01.00 – Клиническая медицина

© О.С. Полунина, А.И. Аксенов, 2016

РОЛЬ БЕЛКОВ-МАТРИКСИНОВ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

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

Аксенов Александр Игоревич, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: dofa@km.ru.

В экономически развитых странах мира сердечно-сосудистая патология остается основной причиной летальности и ранней инвалидизации населения. Особенно высока медико-социальная значимость хронических форм ишемической болезни сердца, приводящих к развитию прогрессирующих вариантов хронической сердечной недостаточности. Актуальна проблема возникновения сложных нарушений ритма сердца по типу фибрилляции предсердий, появляющихся на фоне сложных патофизиологических процессов ремоделирования миокарда при основной патологии. Ремоделирование миокарда как многогранный патофизиологический процесс изменения структурных и функциональных компонентов внеклеточного матрикса миокарда уже три десятилетия стоит в центре внимания врачей-клиницистов, патоморфологов и клинических фармакологов. Новые данные о патофизиологии повышенного коллагенообразования миокарда с последующим его интерстициальным фиброзированием отводят ведущую роль системе белков-матриксинов или матриксным металлопротеиназам и их тканевым

ингибиторам. Установление закономерностей между изменениями концентрации матричных металлопротеиназ и конкретной клинической стадией заболевания, а также поиск фармакологических точек приложения для возможного управления этими изменениями являются текущими задачами медико-биологической науки.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, коллагенообразование, фиброз миокарда, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, дилатационная кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, матричные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ.

SIGNIFICANCE OF THE SYSTEM OF MATRIX PROTEINS AND THEIR INHIBITORS IN GENESIS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AND MYOCARDIAL REMODELING

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

Aksenov Aleksandr I., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: dofa@km.ru.

Cardiovascular pathology is the main cause of mortality and early disability in economically developed countries today. Chronic forms of coronary heart disease leading to the development of progressive variants of chronic heart failure have a particular medical and social importance. The problem of complex forms of cardiac rhythm disorders (such as atrial fibrillation) on the background of complex pathological processes of myocardial remodeling with the underlying pathology is urgent today. Myocardial remodeling is a complex pathophysiological process of change of structural and functional components of extracellular myocardial matrix. For three decades it has been in the focus of clinicians, pathologists and clinical pharmacologists. In the new data on the pathophysiology of increased myocardial collagen formation with its subsequent interstitial fibrosis the leading role is given to the system of matrix proteins or matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. To identify regularities between the changes in the concentration of matrix metalloproteinases and a particular clinical stage of the disease, as well as to search for pharmacological applications for possible management of these changes are current tasks of a biomedical science.

Key words: myocardial remodeling, genesis of collagen, myocardial fibrosis, chronic heart insufficiency, atrial fibrillation, dilated cardiomyopathy, coronary heart disease, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.

В течение последнего десятилетия представители Российской ассоциации кардиологов, члены Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и национального общества аритмологов, а также участники экспертной группы ВОЗ и Американско-Европейской ассоциации кардиологов существенно обеспокоены ростом заболеваемости и смертности среди трудоспособного, экономически активного населения от болезней сердечно-сосудистой системы (ССС). Подобная тенденция отмечается во всех экономически развитых странах, особенно остро проблема стоит в России и на территории стран СНГ [3, 17, 18, 28, 29, 33].

Мультицентровые эпидемиологические исследования, такие, как ЭПОХА-ХСН, указывают не только на омоложение различных форм ишемической болезни сердца (ИБС), но и на прирост вновь выявленных случаев развившейся хронической сердечной недостаточности (ХСН) в сочетании с нарушениями ритма по типу фибрилляции предсердий (ФП). Медико-социальную значимость таких тенденций сложно переоценить, так как до 50 % всех летальных исходов на догоспитальном этапе от заболеваний ССС ассоциировано именно с остро возникшими нарушениями ритма по типу ФП.

На те или иные клинические формы ИБС приходится 50 % всех случаев летальности в общей структуре смертности от болезней ССС. Учитывая то, что ИБС связывают со сложным мультифакториальным взаимодействием целого комплекса патогенетических механизмов, этиологических и социально-экономических факторов, можно утверждать, что ИБС – это «вторая» болезнь (после дислипидемии), которая как клиничко-лабораторный синдром регистрируется у 55 % взрослого трудоспособного населения в возрасте от 20 до 60 лет. Эффективной и систематической коррекции дислипидемий (медикаментозная терапия и диетотерапия) в России подвергаются лишь 12 % пациентов от общего количества вновь выявленных случаев. Этот показатель является одним из самых низких в Европе (Украина – 10 %, Латвия, Литва, Эстония – в среднем по 15,5 %), где распространенность дислипидемии составляет около 51 %, а эффективной терапией обеспечены примерно 55 % пациентов (от 33 % – в Греции до 78 % – в Швейцарии). Такие показатели в России связывают с высокой стоимостью лабораторной диагностики дислипидемий и медикаментозной терапии, недостаточной квалификацией врачей первичного звена здравоохранения, сложностью организации диспансеризации среди неорганизованного населения и недостаточной осведомленностью населения о факторах риска

развития ИБС [3, 6, 33, 34].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в 8 российских регионах, показало, что в результате упущенной возможности первичной профилактики ИБС ее клинические эквиваленты регистрируются у 5–8 % мужчин в возрасте 20–44 лет и у 18–25 % мужчин в возрасте от 45–69 лет. У женщин распространенность ИБС в возрасте 20–44 лет не превышает 6 %, что связывают с антиатерогенным действием эстрогенов; в возрасте 45–65 лет распространенность ИБС составляет 13–18 %. Лишь после 65 лет показатели распространенности этого заболевания у мужчин и женщин выравниваются и составляют 25 % от популяции [2, 3, 19, 28, 29].

Как в клиническом, так и в патоморфологическом аспекте закономерным итогом многолетнего наличия хронической ишемии миокарда является становление синдрома комплекса ХСН. Наряду с неуклонным прогрессированием, необходимостью постоянной дорогостоящей терапии и частой госпитализации в стационар основной негативной чертой в медико-социальном аспекте этого состояния является отсутствие положительного прогноза. Во всех развитых странах экономический ущерб, оцененный как совокупность затрат на лечение и реабилитацию, а также гипотетически утраченной доли ВВП национальной экономики вследствие инвалидизации трудоспособного населения, огромен и превышает таковой при производственном и бытовом травматизме. Как клиническое явление ХСН возникает в результате хронической ИБС, что установлено рядом эпидемиологических исследований, проводимых в США, Европе и России [14, 23] (табл. 1).

Таблица 1

Этиологические причины ХСН в ряде клинических исследований

Клиническое исследование	Ишемическая болезнь сердца, %	Артериальная гипертензия, %	Дилатационная кардиомиопатия, %
CONSENSUS	73	22	15
SOLD	71	42	19

В Европе и США, по данным ряда исследований, распространенность ХСН во взрослой популяции колеблется от 0,5 до 2 % [17, 18, 28, 29, 45, 50, 55], а в Российской Федерации, по результатам эпидемиологического исследования ЭПОХА-О-ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах РФ), составила в среднем 4,5 %, среди лиц старше 65 лет – 6–10 %, среди пациентов старше 75 лет – 8–13 % [1]. В рамках этого же исследования было осуществлено изучение градации ХСН по функциональным классам (ФК): частота начальной ХСН (I ФК) – 7 % случаев (7,9 млн человек); клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5 % населения (5,1 млн человек), терминальная ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1 % наблюдений (2,4 млн человек), что значительно превышает показатели в европейской популяции (0,52 %) [18]. Трехлетняя выживаемость больных составляет менее 50 % (среди лиц старше 65 лет – около 40 %), пятилетняя – 10–50 % (сопоставима с таковой у пациентов с эпителиальными злокачественными опухолями).

Несомненно, процесс развития выраженного синдрома ХСН на фоне длительно протекающей ИБС в различных ее клинических эквивалентах всегда сопровождается морфологическими и функциональными расстройствами сердца в ответ на многочисленные нейроэндокринные влияния, повреждающие факторы конкретных заболеваний и функциональные перегрузки. Поскольку изменение функции всегда влечет за собой изменение структуры и, наоборот, – ткань миокарда претерпевает изменения на протяжении всего периода течения заболевания. Изменение геометрии, структуры, эластичности миокарда и, наконец, гистоархитектоники является ключевым процессом, стоящим последние 10 лет в центре внимания большинства отечественных и зарубежных исследователей [2, 17, 18, 19, 28, 29, 33].

Ремоделирование и фиброз миокарда на фоне ИБС и фоновой патологии. Вплоть до 1970-х гг. все процессы, происходящие в миокарде на фоне хронической ишемии, находились в центре внимания только патоморфологов и изучались лишь на секционном материале при помощи начальных моделей электронного микроскопа. В 1953 г. появляется ключевое понятие внеклеточного матрикса миокарда (ВКМ). ВКМ – структурно-функциональное пространство, заключенное между стромальным каркасом сердца (соединительнотканые волокна эндокарда и эпикарда) и непосредственно клетками рабочего миокарда (кардиомиоцитами). ВКМ представляет собой сеть упорядоченно лежащих пучков коллагена 1 и 3 типов, свободно лежащих белков энактина и ламинила с проходящими вокруг них капиллярами и единичными клетками лимфогистиоцитарного ряда [5].

А уже в 1957 г. патоморфолог E.G. Philpot подробно описал состояние ВКМ у больных, умерших в результате инфаркта или прогрессирующей недостаточности кровообращения. Исследование

показало избыточное количество коллагена почти во всех образцах. Тогда же было введено понятие «фиброз миокарда» – прогрессирующее избыточное замещение рабочего миокарда и ВКМ коллагеновыми волокнами с последующим снижением сократимости и растяжимости сердца [5, 53].

Только в конце 1970-х гг. было установлено, что не все явления, происходящие в сердце в ходе заболевания, укладываются в понятие фиброза. Отечественными исследователями была сформулирована гипотеза о том, что в самом центре всех патологических «сердечных событий» находится именно ВКМ, являющийся источником фиброза, а не кардиомиоцит, который, подвергаясь дистрофии и некрозу, замещается коллагеном. Эта гипотеза была полностью подтверждена в 1990-х гг. [24, 47]. Так появилось актуальное и сегодня понятие «ремоделирование миокарда», что означает совокупность всех изменений формы, размеров, геометрии миокарда под действием различных патологических факторов, сопровождающуюся развитием систолической и диастолической дисфункции [4, 5, 11, 13].

Термин «ремоделирование миокарда» в современной литературе употребляется в самом общем смысле, тем самым речь идет о совокупности структурных и функциональных изменений в миокарде. Данные инструментальных исследований, особенно показатели эхокардиоскопии (Эхо-КС), позволяют конкретизировать это понятие в зависимости от клинической ситуации. Сегодня наиболее употребима следующая терминология [5, 13]:

- *ишемическое ремоделирование миокарда* – длительный компенсаторный процесс, под которым понимается гипертрофия рабочего миокарда левого желудочка (ЛЖ), проходящая параллельно с неоваскуляризацией ровно до тех пор, пока не возникнет критическая окклюзия сосудов и не разовьется острый инфаркт;

- *постинфарктное ремоделирование* – совокупность всех процессов, происходящих в миокарде сразу после ишемической альтерации вплоть до формирования постинфарктного кардиосклероза (ПИКС);

- *экспансия миокарда* – локальная гипертрофия рабочего миокарда желудочков, сформированная вокруг зоны альтерации и продолжающаяся весь период некробиоза миокарда;

- *ПИКС* – распространение зоны фиброза миокарда далеко за пределы зоны альтерации, закономерный итог длительной хронической ишемии.

Отечественные исследователи в целом одобряли представленную терминологию, однако добавляли указание на обратимость процесса ремоделирования до определенной степени [5, 13].

В процессе развития и становления современной медицины перед клиницистом стоит главная задача – понимание и осознание всех глубинных аспектов патофизиологических и биохимических механизмов на протяжении всех этапов протекания основного заболевания в тесной связи с клинической картиной. При изучении ИБС и процессов становления ХСН поиск биохимических маркеров различных клинических состояний, морфологических стадий начался с конца 1970-х гг., не завершён он и сегодня. Вплоть до 1990-х гг. в центре внимания находился кардиомиоцит и его метаболизм при длительной ишемии. На этом фоне диагностика инфаркта миокарда, токсико-метаболической сердечной недостаточности миокардитов строилась на оценке цитоплазматических ферментов, метаболизма лактата, активных перекисей, цитокинов [1, 23].

В последние 20 лет идущие в клетках процессы изучаются в тесной связи с изменениями конфигурации ВКМ. Ключевой процесс ремоделирования миокарда – коллагенообразование, то есть непрерывный ресинтез и деградация волокон коллагена 1–4 типов. Полный контроль и управление механизмами регуляции этого процесса позволит модифицировать течение ИБС, а, следовательно, повлиять на развивающуюся ХСН. Биохимический процесс непосредственного синтеза коллагена (как в норме, так и в патологии) изучен довольно хорошо еще в 1994–1996 гг. Несколькими международными группами ученых картированы гены, регулирующие синтез на посттрансляционном уровне, изучены прямые и обратные связи между концентрациями промежуточных фракций коллагена (преколлаген, энантин, преламинил) и ключевыми ферментами-протеиназами, отвечающими за их деградацию. Целый ряд белков, имеющих различное строение, молекулярную массу, был объединен в семейство матриксных металлопротеиназ [21, 60].

Система матриксных металлопротеиназ их эндогенных тканевых ингибиторов. Матриксные металлопротеиназы (ММП), или матриксин, относятся к семейству цинк-зависимых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса. В настоящее время хорошо известно, что данные ферменты играют решающую роль при развитии таких физиологических процессов, как морфогенез, резорбция и ремоделирование тканей, миграция, адгезия, дифференцировка и пролиферация клеток. Кроме того, им отведена подобная роль и в прогрессировании

очень многих патологических состояний, протекающих в тканях, где ключевую роль в гистоархитектонике играют элементы внеклеточного матрикса (ревматоидный артрит, гломерулонефрит, бронхоальвеолярный фиброз, фиброэластоз миокарда при ИБС и ХСН, пародонтиты, изъязвление роговой оболочки глаз и др.) [20, 21, 22, 27].

ММП синтезируются и секретируются целым рядом клеток: фибробластами, эпителиальными клетками, фагоцитами, лимфоцитами и онкогенно-трансформированными клетками. На сегодняшний день описано 18 различных по структуре и функциям представителей этой группы протеиназ. Согласно их субстратной специфичности все протеиназы разделены на группы [25] (табл. 2).

Таблица 2

Представители матриксных металлопротеиназ

Ферменты	ММП	Молекулярная масса (Да)		Субстраты
		Профермент	Активная форма	
I. Коллагеназы (коллагеназы I типа)				
Интерстициальная коллагеназа (КФ 3.4.24.7)	ММП-1	52 000; 56 000	41 000; 45 000	Коллагены I–III, VII, X, желатины, энтактин, аггрикан, казеин, α 2-макроглобулин
Коллагеназа нейтрофилов (КФ 3.4.24.34)	ММП-8	75 000	65 000	Коллагены I–III, аггрикан, связывающий белок
Коллагеназа 3	ММП-13	65 000	55 000	Коллагены I–III, желатины, аггрикан
Коллагеназа 4	ММП-18	Нет данных	Нет данных	Коллаген I
II. Желатиназы (коллагеназы IV типа)				
Желатиназа А (КФ 3.4.24.24)	ММП-2	72 000	67 000	Желатины, коллагены I, IV, V, VII, XI, ламинин, фибронектин, аггрикан, эластин
Желатиназа В (КФ 3.4.24.35)	ММП-9	92 000	84 000	Желатины, коллагены III–V, XIV, аггрикан, эластин
III. Стромелизины				
Стромелизин 1 (КФ 3.4.24.17)	ММП-3	57 000; 59 000	54 000; 28 000	Протеогликаны, ламинин, желатины, фибронектин, про-ММП-1, -7, -8, -9, коллагены III–V, IX, X
Стромелизин 2 (КФ 3.4.24.22)	ММП-10	57 000	45 000; 28 000	Протеогликаны, желатин, коллагены III–V, IX, ламинин, фибронектин, аггрикан
IV. Группа неклассифицированных ММП				
Матрилизин (КФ 3.4.24.23)	ММП-7	28 000	19 000	Протеогликаны, фибронектин, ламинин, желатины, энтактин, коллаген V, эластин
Стромелизин 3	ММП-11	55 000	45 000; 28 000	Фибронектин, ламинин, желатин, коллаген IV, аггрикан, α 1-протеназный ингибитор, α 2-макроглобулин
Металлоэластаза	ММП-12	53 000	45 000; 22 000	Эластин
МТ-ММП-1	ММП-14	66 000	Нет данных	Коллагены I–III, витронектин, фибронектин, про-ММП-2, про-ММП-13
МТ-ММП-2	ММП-15	Нет данных	Нет данных	Активирует про-ММП-2
МТ-ММП-3	ММП-16	Нет данных	Нет данных	Нет данных
МТ-ММП-4	ММП-17	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Все члены семейства обладают общими характерными чертами:

- 1) содержат цинк в активном центре и относятся к кальций-зависимым протеиназам, ингибируются хелатными агентами;
- 2) каталитический домен содержит три остатка гистидина, которые связывают атом цинка в активном центре;
- 3) обладают сходной доменной структурой;
- 4) гидролизуют один или несколько компонентов матрикса и базальных мембран;
- 5) секретируются в виде проферментов (то есть изначально неактивных форм); пропептидный домен содержит консервативную последовательность, отвечающую за активацию профермента-ММП;
- 6) проферменты ММП активируются рядом биологически активных протеиназ и тиолмодифицирующими химическими агентами;
- 7) ингибируются специфическими тканевыми ингибиторами;

8) последовательности кодирующей ДНК всех ММП имеют высокую степень гомологии с кодирующей ДНК коллагеназы;

9) промоторные участки генов содержат несколько сходных регуляторных последовательностей [25, 30, 31, 36, 38, 39].

В период с 1994 г. по настоящее время проведен рентгеноструктурный анализ молекул всех представителей семейства, определена первичная структура аминокислот в полипептидных доменах, картированы гены ДНК, отвечающие за синтез ММП, *in vitro* определена субстратная специфичность. Наиболее изученными являются ММП1, ММП3, ММП9 [10, 35, 37, 43, 46, 51, 57].

Регуляция активности ММП. Активность ферментов в тканях зависит от степени экспрессии их генов и наличия активаторов и ингибиторов ферментов в окружающей среде. ММП в обычных условиях содержатся в тканях в незначительных количествах, синтезируются только в изначально неактивной проферментной форме. Эти протеиназы относятся к «индуцируемым» ферментам, синтез которых на уровне транскрипции контролируется рядом факторов: цитокинами, факторами роста, химическими соединениями (форболовый эфир, липополисахариды, колхицин, цитохалазины и др.), агентами, действующими на поверхность клетки (конканавалин А, фрагменты фибронектина, RGD-пептиды и др.), веществами, тормозящими уровень синтеза (глюкокортикоиды, эстроген, прогестерон и др.). Действие всех этих субстанций зависит от типа клеток и степени митотической активности.

На посттрансляционном уровне в физиологических условиях известны два основных пути регуляции активности ферментов:

- 1) активация зимогенов (проферментов) химическими или эндогенными агентами;
- 2) взаимодействие с эндогенными ингибиторами.

Про-ММП активируются рядом протеолитических ферментов, которые сами, в свою очередь, являются эндогенными протеиназами и секретируются в различных концентрациях в межклеточный матрикс. В большинстве случаев активация проферментов происходит ступенчато. Установлено, что для про-ММП-1 наиболее мощными эндогенными активирующими протеиназами являются трипсин, плазмин и плазменный калликреин [4, 25, 59].

Эндогенные ингибиторы ММП. Активность ММП в физиологических условиях регулируется специфическими тканевыми ингибиторами ММП (ТИМП). В настоящее время хорошо изучены три ТИМП из различных тканей человека: ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 [56]. ТИМП связываются с про-ММП и активными ММП стехиометрически, ингибируя таким образом, как автокаталитическую активацию латентных форм ММП, так и активные ферменты. ТИМП различаются по их специфическому действию на ММП. Установлено, что ТИМП-1 (белок, состоящий из 184 аминокислотных остатков, молекулярная масса 29 000 Да), обладает различной степенью аффинитета к ММП от максимального к ММП-9 желатиназе-В в порядке убывания к ММП-5 желатиназе-А, к ММП-3 и самому минимальному к ММП-1 интерстициальной коллагеназе. В тканях ММП могут ингибироваться также $\alpha 2$ -макроглобулином, который способен нековалентно связываться с этими ферментами. До 95 % ингибированной коллагеназы в плазме крови находится в комплексе с $\alpha 2$ -макроглобулином. Предполагается, что $\alpha 2$ -макроглобулин выступает основным регулятором коллагенолиза в физиологических жидкостях [52].

Патофизиологическая основа роли системы ММП и их ингибиторов в процессах ремоделирования миокарда. В 2004 г. ревматологом G. Cunnane и коллегами были изучены образцы пунктата синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом при агрессивном альтеративном течении и, наоборот, – при пролиферативном, подостром течении. Оказалось, что при остром повреждении синовиальной оболочки хряща имеется повышенная деструкция коллагена, соответственно, и избыток протеиназ ММП1, ММП3, а также дефицит их ингибиторов. При выраженных склеротических изменениях и деформациях в суставах выявлено значительное снижение экспрессии ММП1, ММП3, повышенная активность их селективных ингибиторов. Многочисленные исследования, изучающие различную патологию (ИБС, хронический гепатит, идиопатический фиброзирующий альвеолит, паранеопластические процессы, аутоиммунные поражения кишечника и роговицы глаза и ЦНС), где имеет место нарушение процессов синтеза и деградации коллагена, демонстрировали аналогичную корреляцию между уровнем активности ММП и их ингибиторов [27, 30, 40].

В последующие годы появилась наиболее универсальная гипотеза о роли системы ММП и ингибиторов в патогенезе процессов деградации продуктов неклеточного матрикса. При значительном искажении нормальных метаболических процессов в клетке (как это было показано на клонах различных опухолей) существенно меняется баланс секреции проферментов ММП и эндогенных

ингибиторов в сторону первых, что приводит к неограниченной активации протеиназ в патологическом очаге и последующей деградации структур внеклеточного матрикса [27].

Основная функция ММП – расщеплять ключевые гистологические составляющие внеклеточного матрикса миокарда: коллагены I и III типов, эластин, ламинил, которые являются соединительно-тканым каркасом миокарда, во многом определяют волюметрические пределы растяжимости и сократимости миокарда. Тканевые ингибиторы ММП (как селективные, так и неселективные) дезактивируют ферменты, предотвращая распад компонентов внеклеточного матрикса миокарда (ВКМ) [27, 30].

Процесс распада и новообразования компонентов ВКМ – физиологический, например, суммарная каталитическая активность всех про-ММП и их активаторов равна суммарной активности их тканевых ингибиторов. Другое дело – патофизиологические процессы, в том числе различные стадии инфаркта, гипертрофия или дилатация миокарда. В самом простом и общем виде превышение активности ММП на фоне снижения активности ТИМП позволяет говорить о деструктивном remodelировании ВКМ, и, наоборот, – значительное увеличение активности ТИМП указывает на процессы интенсивного адаптивного коллагенообразования и фиброза миокарда [12, 21].

Механизмы регуляции экспрессии ТИМП и ММП и пути их нарушения чрезвычайно сложны, но исследователями установлены прямые и обратные связи между экспрессией матриксинов и многими цитокинами, провоспалительными медиаторами и регуляторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Самые значимые из них следующие.

1. Как зарубежными, так и отечественными учеными получены достоверные клинические данные, воспроизведенные на экспериментальных моделях, свидетельствующие о генетически обусловленной высокой экспрессии макрофагами и клетками адвентиции аорты и коронарных сосудов инсулиноподобного фактора роста IGF-1, фактора некроза опухоли TNF- α , трансформирующего фактора роста TGF- β 1, эндотелина-1, интерлейкина-6. Данные цитокины, высвобождаясь в большом количестве, связывались с рецепторами фибробластов и активировали синтез ММП и их ингибиторов. Такой механизм remodelирования и фиброза миокарда описан у больных с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), вторичной ишемической гипертрофией миокарда и кардиодилатацией, изолированной артериальной гипертензией (АГ) и гипертрофией миокарда ЛЖ [15, 54, 58].

2. Вещества-регуляторы РААС также в полной мере ответственны за координацию деятельности системы матриксинов. Оказалось, что фибробласты и тучные клетки имеют рецепторы к альдостерону, индуцирующие патологическую экспрессию коллагеназ и желатиназ, которая приводит к деградации ВКМ. Химаза эндотелиоцитов служит альтернативным источником секреции ангиотензина-II, который является мощным активатором фиброза миокарда опять же через фибробласты и систему ММП и их ингибиторов. Патологические сдвиги в системе РААС всегда обнаруживаются у пациентов с заболеваниями ССС вторичного ишемического генеза (вторичная ГКМП или ДКМП, АГ на фоне ИБС).

Таким образом, тесные патофизиологические связи системы ММП и их ингибиторов с различными веществами (регуляторами и цитокинами) указывают на их конечную роль в коллагенообразовании или деградации компонентов ВКМ миокарда, что позволяет использовать их конкретных представителей как биохимические маркеры.

Диагностическая ценность отдельных представителей семейства ММП и их ингибиторов при сердечно-сосудистой патологии. В настоящее время хорошо изучены ММП-1 (коллагеназа, расщепляющая коллаген 1 типа) про-ММП-1 (неактивная форма ММП-1, проколлагеназа), ММП-9 (желатиназа, расщепляющая коллаген 3 типа, ламинил), ТИМП-1 (тканевый ингибитор ММП-1, который в большей степени ингибирует ММП-9 и саму ММП-1). Также на практике рассчитывают индекс фиброза как отношение ММП-9/ТИМП-1.

В 2000 г. работа P. Libbly проиллюстрировала достоверно значимое повышение концентрации ММП-1 и ММП-9 более чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой у 400 пациентов с нестабильными формами стенокардии. Была выявлена сильная корреляционная связь с повышением продуктов деградации коллагена [48]. В 2007 г. в труде J. Gurtim продемонстрирована прямая связь между ростом концентрации ТИМП-1 и прогрессированием постинфарктного кардиофиброза и атеросклероза ветвей коронарных артерий у 250 больных, перенесших инфаркт миокарда [42]. Позже, в 2010 г., работа R. Flammum показала связь между нарастанием диастолической дисфункции миокарда желудочков, кардиодилатацией и степенью дефицита ММП-9 на фоне повышения ТИМП-1 [41].

В России данные исследования проводятся на протяжении последних 7 лет. Внушительное количество иллюстративных работ посвящено течению АГ на фоне ИБС, постинфарктному кардиофиброзу, вторичной ГКМП и ДКМП. Полученные результаты говорят о развитии и прогрессировании гипертрофии миокарда на фоне повышенных концентраций ММП-1 и ТИМП-1, прогрессировании фиброза и кардиодилатации на фоне высоких показателей ТИМП-1 и относительного дефицита ТИМП-1 и ММП-9 [8, 10, 15, 26].

Референтные уровни ММП и ТИМП у здоровых лиц. Многочисленные исследования системы матриксинов у здоровых лиц позволили сформировать интервал показателей, характеризующих физиологическое ремоделирование миокарда и ресинтез коллагена [61] (табл. 3).

Таблица 3

Референтные уровни ММП и ТИМП

Показатель, (нг/мл)	Значение
ММП-1	2,2–15,0
Про-ММП-1	0,5–3,7
ММП-9	25–37
ТИМП-1	720–830

Прогностическая значимость оценки уровней ММП и ТИМП для оценки степени прогрессирования фиброза и гипертрофии миокарда при различных заболеваниях ССС. За последние 5 лет в России и за рубежом были проведены исследования уровней ММП-1 и ММП-9, ТИМП-1 совместно с продуктами деградации коллагена I типа (СТР-1 концевой пептид коллагена), волюметрическими показателями Эхо-КС сердца у большого числа больных с различными формами ИБС, АГ, ГКМП, ДКМП. Это позволило выделить стабильные и агрессивные варианты течения заболевания, степень фиброза миокарда и прогнозировать дальнейшую картину течения патологического процесса [8, 10, 11, 15, 26] (табл. 4).

Таблица 4

Показатели фиброза при некоторых заболеваниях ССС [8]

Маркеры фиброза, (нг/мл)	Здоровые лица	ГКМП			ДКМП с ФП	ГБ II стадии (изолир. форма)	ХИБС (ПИКС) с ФП
		Стабильное течение	Фибрилляция предсердий	Прогрессирующее течение			
ММП-1	2,2–15,0	9,0 ± 3,0	17,0 ± 2,0	11,0 ± 2,0	10,0 ± 2,0	9,0 ± 2,0	12,0 ± 3,0
ТИМП-1	800 ± 20	740 ± 50	560 ± 15	630 ± 30	250 ± 20	620 ± 20	370 ± 30
Про-ММП-1	0,5–3,7	2,2 ± 0,5	5,8 ± 0,8	5,9 ± 0,5	5,7 ± 0,8	2,2 ± 0,5	5,1 ± 0,2
ММП-9	25–37	22,0 ± 3,0	47,0 ± 7,0	30,0 ± 2,0	114,0 ± 8,0	33,0 ± 4,0	60,0 ± 8,0

Примечания: ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; ФП – фибрилляция предсердий; ГБ – гипертоническая болезнь; ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

Кроме того, были исследованы показатели у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией, АГ II степени, при наличии гипертрофии миокарда ЛЖ, ХСН II-III ФК по Нью-Йоркской классификации функционального состояния больных с сердечной недостаточностью (НУНА) (табл. 5).

Таблица 5

Показатели фиброза при некоторых клинических вариантах ХСН [15]

Маркеры фиброза, (нг/мл)	Здоровые лица	Варианты течения по степени диастолической дисфункции		
		Стабильное течение	Высокая степень гипертрофии ЛЖ	Прогрессирующее течение фиброза, диастолическая дисфункция, кардиодилатация
ММП-1	2,2–15,0	9,0 ± 3,0	5,0 ± 2,0	11,0 ± 2,0
ТИМП-1	800 ± 20	740 ± 50	840 ± 15	770 ± 30
Про-ММП-1	0,5–3,7	1,80 ± 0,3	3,5 ± 0,7	5,2 ± 0,7
ММП-9	25–37	28,0 ± 3,0	22,0 ± 2,0	77 ± 15

Примечания: ЛЖ – левый желудочек

Современные противоречия и перспективы применения матриксинов как маркеров возникновения и прогрессирования фибрилляции предсердий. Распространенность ФП огромна среди популяции пациентов с заболеваниями ССС. ФП – самая частая причина смерти подобных больных. Даже сегодня механизмы возникновения ФП чрезвычайно сложны для

понимания. Явление тахисистолического ремоделирования миокарда предсердий изучено недостаточно как отечественными, так и зарубежными аритмологами, патоморфологами [16]. Однако большинство литературных данных указывает на присоединение ФП к прогрессирующим ГКМП, ДКМП, ХИБС, ПИКС в том случае, когда ремоделирование миокарда переходит в некомпенсированное нестабильное клиническое течение при огромном превышении показателей ММП-1 и ММП-9 на фоне резкого дефицита ТИМП-1, что подтверждает рост продуктов деградации коллагена 1 типа (P1CP-1). Эта ситуация достоверно проиллюстрирована в работе Е.Н. Григориади и соавторов [7].

Учеными были исследованы маркеры фиброза у пациентов с ИБС (стабильная стенокардия), АГ II степени, ХСН ФК II по NYHA [7, 9] (табл. 6).

Таблица 6

Показатели фиброза при фибрилляции предсердий [7]

Маркеры фиброза, (нг/мл)	Здоровые лица	Варианты течения фибрилляции предсердий		
		Пароксизмы ФП	Персистирующая ФП	Постоянная форма
ММП-1	2,2–15,0	9,0 ± 3,0	17,0 ± 2,0	22,0 ± 2,0
ТИМП-1	800 ± 20	700 ± 50	460 ± 35	340 ± 25
Про-ММП-1	0,5–3,7	–	–	–
ММП-9	25–37	22,0 ± 3,0	117,0 ± 7,0	152 ± 15
ММП9/ТИМП1	0,020	0,025	0,031	0,040

Однако в зарубежных исследованиях R. Kallegrigis, A. Marius были получены многочисленные данные при аналогичной выборке больных с ФП, свидетельствующие о том, что высокие уровни ММП-9 не являются предикторами возникновения и прогрессирования ФП, так как подобные нарушения ритма одинаково регистрировались и при низких, и при нормальных показателях ММП-9. Кроме того, в основной массе пациентов не отмечалось дефицита ингибиторов ТИМП-1: показатели были нормальными или повышенными. Следовательно, диагностика ФП требует введения новых маркеров наряду с системой белков-матриксинов [44, 49].

Достоинства и недостатки ММП и ТИМП как биохимических маркеров ремоделирования миокарда. Для практического применения к их достоинствам можно отнести:

1) *низкую степень разброса в показателях концентрации в различных половозрастных группах.* Показатели почти не различаются в группах мужчин и женщин (у мужчин средние величины на 10 нг/л выше), что не является значимым. При аналогичной клинической картине заболевания показатели в возрастных группах от 30 до 80 лет существенно не различимы, что избавляет от проведения поправки на возраст и поиска дополнительных референтных интервалов значений;

2) *высокую нозологическую специфичность.* Показатели обусловлены течением патологии ССС, сопровождающей ремоделирование миокарда, и незначительно изменяются при наличии сопутствующих заболеваний других органов и систем, дисбаланса иммунной системы, хронических интоксикаций, инфекционных и паранеопластических процессов, что выгодно отличает эти маркеры от спектра цитокинов, медиаторов оксидантного стресса;

3) *экономичность.* Уровень ММП и ТИМП существенно не колеблется в течение суток, поэтому для достоверного анализа достаточно однократного забора крови. Такая ситуация говорит о неоспоримом превосходстве вышеуказанных маркеров, в отличие от галектина-3, чей спектр концентраций зависит от суточного ритма, что неизбежно ведет к необходимости проведения повторных исследований;

4) *низкую фармакозависимость.* Показатели ММП и ТИМП практически не зависят от принимаемых пациентами различных групп лекарственных средств: (кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, антиаритмические препараты, антиоксиданты и метаболические корректоры). Это также веский аргумент для предпочтения в диагностике именно этих биомаркеров, нежели медиаторов системы РААС и большинства других известных цитокинов.

К недостаткам системы матриксинов как биомаркеров фиброза можно отнести следующие:

1) *низкую информативность у пациентов с сопутствующим хроническим поражением печени (хронический вирусный гепатит, хронический гепатит смешанной или неясной этиологии, хронический алкогольный гепатит), если верифицирован цирроз печени на любой стадии;*

2) невозможность раздельного использования, так как данные маркеры нельзя использовать как одиночные показатели. Надо иметь как минимум один из показателей протеиназ (ММП-1, ММП-9, про-ММП-1) и ингибитор ТИМП-1;

3) необходимость применения дополнительных маркеров коллагенообразования P1СP1 и P1СP3. Наиболее достоверно судить о процессах ремоделирования и фиброза миокарда можно только при наличии показателей распада коллагена 1 и 3 типов благодаря их сильной корреляционной связи с показателями системы ММП и ингибиторов, что существенно повышает статистическую достоверность;

4) сложность в интерпретации данных у больных с ФП. При наличии противоречивых данных в литературе пока еще трудно судить о связи ремоделирования миокарда и ФП. Возможно, для таких пациентов потребуются более тщательная стратификация и введение дополнительных маркеров.

Заключение. В настоящее время в центре внимания исследователей находятся проблемы, связанные с реализацией огромных клинико-диагностических перспектив и точек приложения системы матриксных протеиназ.

Исследователи, изучая процессы ремоделирования, получают большой объем различных показателей той или иной степени достоверности и специфичности для данной нозологической формы заболеваний сердечно-сосудистой системы. Для повышения точности диагностики и прогнозирования процессов ремоделирования и фиброобразования миокарда потребуется создать диагностическую панель, содержащую сразу несколько биомаркеров, которые отражают ключевые процессы, происходящие в миокарде. Это позволит существенно снизить стоимость диагностики, даст возможность осуществлять прогноз на ближайший период времени при динамическом исследовании.

Еще одно направление прикладных исследований – ММП и их ингибиторы в качестве точки приложения для современной патогенетической и целевой, рациональной фармакотерапии. Сегодня только *in vitro* получено управляемое ингибирование ММП различными химическими соединениями, которые не подвергались анализу на предмет возможного создания фармакопрепарата. Для управления процессами фиброза и ремоделирования единично применяются экспериментальные схемы, основанные на экстр-эффектах некоторых ЛС, приводящих к ингибированию ММП. Зарубежные исследователи сообщают об успешном комбинированном применении в течение длительного периода (от года и более) антибиотиков тетрациклинового ряда (доксциклин), статинов в высоких дозах (аторвостатин), ингибиторов АПФ (квадраприл). Очевидно, такая схема не вошла ни в одно практическое терапевтическое руководство, так что вопрос о «целевой» терапии остается открытым [32].

Список литературы

1. Агеев, Ф. Т. Хроническая сердечная недостаточность : руководство для врачей / Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 436 с.
2. Беленков, Ю. Н. Кардиология: национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 535 с.
3. Беленков, Ю. Н. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // *Consilium Medicum*. – 2012. – Т. 3. – С. 16–27.
4. Бершова, Т. В. Возможные механизмы и патофизиологическая значимость апоптоза в патогенезе хронической сердечной недостаточности у детей и подростков / Т. В. Бершова, А. Г. Гасанов, С. В. Монакова // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. – 2010. – Т. 89, № 3. – С. 21–27.
5. Бершова, Т. В. Роль внеклеточного матрикса миокарда в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т. В. Бершова. – М. : Медицина, 2012. – 202 с.
6. Бойцов, С. А. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране / С. А. Бойцов, Р. Г. Оганов // *Терапевтический архив*. – 2012. – Т. 84, № 9. – С. 4–9.
7. Василец, Л. М. Маркеры фиброза и структурно-функциональные параметры левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Л. М. Василец, Е. А. Ратанова, Е. Н. Григориади, Н. С. Карпунина, А. В. Петруша, А. А. Кривая, А. В. Туев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 2. – С. 19–25.
8. Горшунова, Н. К. Оценка выраженности миокардиального фиброза в развитии хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Н. К. Горшунова, Н.В. Медведев, Т. В. Подпратова, // *Клиническая геронтология*. – 2013. – Т. 19, № 9–10. – С. 41.

9. Григориади, Е. Н. Роль биохимических маркеров в прогнозировании и диагностики ФП у больных с ишемическим ремоделированием миокарда : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. Н. Григориади. – М., 2014. – 45 с.
10. Григорьева, Н. Ю. Ишемическая болезнь сердца и сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких: новый взгляд на сочетанное течение / Н. Ю. Григорьев, Е. Г. Шарабрин, А. Н. Кузнецов, К. В. Мазалов // Современные технологии медицины. – 2009. – № 2. – С. 57–60.
11. Драпкина, О. М. Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 417–419.
12. Закирова, А. Н. Профибротические факторы и ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / А. Н. Закирова, Е. З. Фаткуллина, Н. Э. Закирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 44–48.
13. Иванов, Г. Г. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение и применение понятия в клинической практике / Г. Г. Иванов, А. С. Аксельрод, Б. А. Трегубов // Функциональная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 320–325.
14. Коваленко, В. А. Руководство по кардиологии / В. А. Коваленко. – Киев: Фолиант, 2008. – 450 с.
15. Кожевникова, М. В. Влияние регуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы матриксных металлопротеиназ на клинические варианты течения гипертрофической кардиомиопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. В. Кожевникова. – М., 2014. – 21 с.
16. Майков, Е. Б. Антиаритмические препараты III класса нибентан и ниферидил: электрофизиологические эффекты, механизмы антиаритмического действия у больных с наджелудочковыми тахикардиями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. Б. Майков. – М., 2014. – 23 с.
17. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, А. В. Коротеев, А. Ш. Ревившили // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 1 (57). – С. 3–62.
18. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 г., на Правлении ОССН 31 марта 2013 г. и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 г. / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7 (81). – С. 379–472.
19. Оганов, Р. Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики / Р. Г. Оганов, В. Ю. Мареев, Ю. Н. Беленков // Терапевтический архив. – 1997. – Т. 69, № 8. – С. 66–69.
20. Палеев, Н. Р. Цитокины как лечебный и диагностический инструмент у больных миокардитом / Н. Р. Палеев, Ф. Н. Палеев, С. В. Сучков, А. Н. Котова, О. А. Пронина // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2005. – № 5. – С. 8–13.
21. Путянина, А. Н. Возрастные особенности метаболизма основных компонентов внеклеточного матрикса у больных инфарктом миокарда в динамике формирования репаративного фиброза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Н. Путянина. – Новосибирск, 2012. – 48 с.
22. Рогова, Л. Н. Матриксные металлопротеиназы и их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестерина, Т. В. Замечник, И. А. Фастова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86–89.
23. Ройтберг, Г. Е. Болезни сердечно-сосудистой системы: руководство для врачей / Г. Е. Ройтберг. – М.: Медицина, 2011. – 702 с.
24. Саркисов, Д. С. Гипертрофия миокарда и ее обратимость / Д. С. Саркисов, В. Д. Арутюнов. – М.: Медицина, 1966. – 302 с.
25. Соловьева, Н. И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции / Н. И. Соловьева // Биоорганическая химия. – 1998. – Т. 24, № 4. – С. 245–255.
26. Суровцева, М. В. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка / М. В. Суровцева, Н. А. Козиолова, А. И. Чернявина, И. М. Шатунова // CardioСоматика. – 2013. – Т. 4, № 3. – С. 5–10.
27. Сухих, Г. Т. Неоднородность показателей сывороточной активности матриксных металлопротеиназ при хроническом эндометрите / Г. Т. Сухих, Е. М. Соболева, Е. С. Силантьева, Э. А. Шагербиева, В. Н. Серов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 455–457.
28. Фомин, И. В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Ю. В. Бадин, А. С. Галевич, М. О. Даниелян, Г. М. Камалов, А. А. Колбин, С. Г. Кечеджиева, В. Г. Макарова, Н. В. Макарова, В. Ю. Маленкова, Р. И. Сайфугдинов, Е. И. Тарловская, Р. А. Хохлов, Е. В. Щербинина, С. С. Якушин // Сердечная недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 3 (37). – С. 112–115.
29. Фомин, И. В. Показатели распространенности сердечной недостаточности и эффективности ее терапии в зависимости от тяжести заболевания / И. В. Фомин, В. Ю. Мареев, Е. В. Щербинина // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 69–70.

30. Хасигов, П. З. Роль металлопротеиназ матрикса в развитии диабетической нефропатии / П. З. Хасигов, С. А. Кцоева, Т. М. Гагагонова, И. Е. Тареева, С. В. Грачев, Т. Т. Березов // *Биохимия*. – 2000. – Т. 65, № 5. – С. 613–619.
31. Хасигов, П. З. Роль матриксных металлопротеиназ в прогрессировании и метастазировании рака предстательной железы / П. З. Хасигов, О. В. Подобед, Л. С. Еремина, С. С. Шишкин, Т. М. Гагагонова, Ж. К. Албегова, Л. И. Обельчук, П. Г. Рубачев, Д. П. Хасигов, Т. Т. Березов // *Молекулярная медицина*. – 2010. – № 6. – С. 3–7.
32. Чеканова, М. С. Влияние статинов на концентрацию ММП и их ингибиторов при различных клинических вариантах течения ИБС: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. С. Чеканова. – Новосибирск, 2009. – 23 с.
33. Шальнова, С. А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Карпов // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – № 5. – С. 6–11.
34. Южик, Е. И. Фармакологическая коррекция гиперхолестеринемии и атерогенных повреждений: возможности восстановления структуры и метаболизма сердечной мышцы / Е. И. Южик, Е. Л. Лушникова, М. Г. Клиникова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 7 (2). – С. 456–464.
35. Basset, P. Role of matrix proteins in diagnostic of breast cancer / P. Basset, C. Wolf, P. Chambon // *Treatment*. – 1993. – Vol. 24. – P. 185–193.
36. Bode, W. Matrix metalloproteinases / W. Bode, R. Huber // *Science*. – 2008. – Vol. 178. – P. 180–202.
37. Brown, D. L. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial / D. L. Brown, K. K. Desai, B. A. Vakili, C. Nonneh, H-M. Lee, L. M. Golub // *Biology*. – 2004. – Vol. 24. – P. 733–748.
38. Clark, J. M. Structural molecular analysis of matrix metalloproteinase / J. M. Clark, P. Brick // *Structure*. – 2009. – Vol. 3. – P. 540–549.
39. Clerck, Y. A. Role of matrix proteinase in clinical diagnosing breast cancer / Y. A. Clerck, S. M. Taylor, N. Perez, H. Shimada, T. C. Boone // *Cancer*. – 1992. – Vol. 52. – P. 701–708.
40. Cunnane, G. Collagenase, cathepsin B and cathepsin L gene expression in the synovial membrane of patients with early inflammatory arthritis / G. Cunnane, O. FitzGerald, K. M. Hummel, R. E. Gay, S. Gay, B. Bresnihan // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 38. – P. 34–42.
41. Flammum, R. Matrix proteinases and inhibitors in diagnostic dilated cardiomyopathy / R. Flammum, K. Klingel, C. Hohenadl, A. Canu // *Cardiology*. – 2010. – Vol. 156. – P. 29–50.
42. Gurrin, J. Cardiofibrosis and postinfarction remodeling of cardiac muscle / J. Gurrin, Z. R. Yousef, S. R. Redwood, M. S. Marber // *Lancet*. – 2007. – Vol. 87. – P. 180–223.
43. Inokubo, Y. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome / Y. Inokubo, H. Hanada, H. Ishizaka // *Heart*. – 2001. – Vol. 141. – P. 211–217.
44. Kallegris, R. New order in diagnostic of atrial fibrillation in chronic heart pathology / R. Kallegris, N. Sivasubramanian, M. L. Coker, K. M. Kurrelmeyer // *Lancet*. – 2012. – Vol. 210. – P. 220–243.
45. Kalon, K. L. Survival after the onset of congestive heart failure / K. L. Kalon, K. K. Ho, M. Keaven // *Circulation*. – 1993. – Vol. 88. – P. 107–115.
46. Kanomata, N. Expression and localization of mRNAs for matrix metalloproteinases and their inhibitors in mixed bronchioloalveolar carcinomas with invasive components / N. Kanomata, M. Egeblad, Z. Werb // *Modern Pathology*. – 2010. – Vol. 18. – P. 828–837.
47. Karmazyn, M. G. Myocardial ischemia: mechanisms, reperfusion, protection / M. G. Karmazyn. – Basel, Boston, Berlin, 1997. – 540 p.
48. Libbly, P. Modern biomarkers of chronic heart disease / P. Libbly, D. E. Forman, M. W. Rich // *Circulation*. – 2000. – Vol. 97. – P. 78–100.
49. Marius, A. Role of cytokines and matrix proteinase in genesis of atrial fibrillation / A. Marius, F. G. Spinale // *American heart journal*. – 2014. – Vol. 135. – P. 181–186.
50. Mosterd, A. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study / A. Mosterd, B. Cost, A. W. Hoes // *Heart*. – 2001. – Vol. 22. – P. 1318–1327.
51. Murphy, G. Stromelysin is an activator of procollagenase. A study with natural and recombinant enzymes / G. Murphy, M. I. Cockett, P. E. Stephens // *Biochemistry*. – 1987. – Vol. 248. – P. 265–268.
52. Nagase, H. Metalloproteinases in health and diseases / H. Nagase, K. Suzuki, T. Morodomi, J. J. Enghild // *Biochemistry*. – 2009. – Vol. 25. – P. 5434–5441.
53. Philpot, E. G. Myocardial ischemia: structure, cellular and extracellular mechanisms / E. G. Philpot. – Basel, Boston, Berlin, 1957. – 240 p.
54. Shirani, T. The main role of expression aldosterone in chronic myocardial fibrosis / T. Shirani, A. Terman, H. Dalen // *Cardiology*. – 2007. – Vol. 23. – P. 49–63.
55. Solomon, S. D. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients / S. D. Solomon, N. Anaveker, H. Skali // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3738–3744.

56. Staskus, P. Biological role of matrix proteins in human organism / P. Staskus, J. Kalman, L. Mayer, H. M. Fillit // *Matrix Biology*. – 2012. – Vol. 94. – P. 180–197.
57. Suzuki, K. Electron microscopy structure of matrix proteins / K. Suzuki, N. Ushida // *Nature*. – 2010. – Vol. 389. – P. 370–389.
58. Varnava, R. Role of renin-angiotensin system in genesis of secondary cardiomyopathy / R. Varnava, O. Diekmann, H. Tschesche // *Circulation*. – 2010. – Vol. 37. – P. 88–105.
59. Wart, H. E. Structure and function of matrix metalloproteinases and their inhibitors / H. E. Wart, A. McCaw, A. J. Ewald, Z. Werb // *Fundamental explorations of Nat. Acad. Sci. USA*. – 2010. – Vol. 87. – P. 2310–2337.
60. Woessner, F. J. Matrix metalloproteinases and TIMPs / F. J. Woessner, H. Nagase // *Oxford University Journal*. – 2011. – Vol. 45. – P. 212–225.
61. Wolters, T. L. Epidemiology of serum levels matrix proteins in clinical healthful groups / T. L. Wolters, N. T. Colos // *Science*. – 2010. – Vol. 56. – P. 112–129.

References

1. Ageev F. T., Arutyunov G. P., Belenkov Yu. N. *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': Rukovodstvo dlya vrachey* [Chronic cardiac insufficiency: guidance for doctors]. Moscow, GEOTAR-Media, 2013, 436 p.
2. Belenkov Yu. N., Oganov R. G. *Kardiologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Cardiology – national guidance]. Moscow, GEOTAR-Media, 2012, 556 p.
3. Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T. *Epidemiologicheskie issledovaniya serdechnoy nedostatochnosti: sostoyanie voprosa* [Epidemiological research of cardiac insufficiency: state of the problem]. *Consilium Medicum*, 2012, vol. 3, pp. 16–27.
4. Bershova T. V., Gasanov A. G., Monakova S. V. *Vozmozhnye mekhanizmy i patofiziologicheskaya znachimost' apoptoza v patogeneze khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u detey i podrostkov* [Possible mechanisms and pathophysiological importance of apoptosis in pathogenesis of chronic cardiac insufficiency in children and adolescents]. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Journal «Pediatrics» named after G.N. Speransky], 2010, vol. 89, no. 3, pp. 21–27.
5. Bershova T. V. *Rol' vnekletochnogo matriksa miokarda v razvitii zabolevaniy SSS* [Role of extracellular myocardial matrix in the genesis of cardiac pathology]. Moscow, *Medsitsina* [Medicine], 2012, 202 p.
6. Boytsov S. A., Oganov R. G. *Opyt profilaktiki serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v strane* [An experience of prophylactic cardiovascular pathology in the state]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutically archive], 2012, vol. 84, no. 9, pp. 4–9.
7. Vasilets L. M., Ratanova E. A., Grigoriadi E.N., Karpunina N. S., Petrusha A. V., Krivaya A. A., Tuev A. V. *Markery fibroza i strukturno-funktsional'nye parametry levogo predserdiya u patsientov s fibrillyatsiey predserdiy* [Markers of fibrosis and structural and functional parameters of the left atrial myocardium in patients with atrial fibrillation]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2013, no. 2, pp. 19–25.
8. Gorshunova N. K., Medvedev N. V., Podpryatova T. V. *Otsenka vyrazhennosti miokardial'nogo fibroza v razvitii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh arterial'noy gipertoniey pozhilogo vozrasta* [Estimation of the degree of myocardial fibrosis in genesis chronic heart insufficiency in old patients with hypertensive disease]. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical gerontology], 2013, vol. 19, pp. 41.
9. Grigoriadi E. N. *Rol' biokhimicheskikh markerov v prognozirovanii i diagnostiki FP u bol'nykh s ishemicheskim remodelirovaniem miokarda. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk* [Role of biochemical markers in prognosing and diagnostics of atrial fibrillation in patients with ischemic myocardial remodeling. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2014, 45 p.
10. Grigor'eva N. Yu., Sharabrin E. G., Kuznetsov A. N., Mazalov K. V. *Ishemicheskaya bolezni' serdtsa i soputstvuyushchaya khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh: novyy vzglyad na sochetannoe techenie* [Ischemic heart disease with combination chronic obstruction lung disease: new order in combine course]. *Sovremennyye tekhnologii meditsiny* [Modern technologies in medicine], 2019, no. 2, pp. 57–60.
11. Drapkina O. M., Emel'yanov A. V. *Predserdnyy fibroz - morfologicheskaya osnova fibrillyatsii predserdiy* [Atrial fibrosis and myocardial remodeling as a morphological basis of atrial fibrillation]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology], 2013, vol. 9, no. 4, pp. 417–419.
12. Zakirova A. N., Fatkullina E. Z., Zakirova N. E. *Profibroticheskie faktory i remodelirovanie miokarda levogo zheludochka u zhenshchin s arterial'noy gipertoniey i metabolicheskim sindromom* [Profibrotic factors and remodeling of myocardium left ventricular from women with arterial hypertension and metabolic syndrome]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* [Herald of medicine in Bashkortostan], 2013, T. 8, no. 3, pp. 44–48.
13. Ivanov G. G., Aksel'rod A. S., Tregubov B. A. *Elektrofiziologicheskoe remodelirovanie miokarda: opredelenie i primenenie ponyatiya v klinicheskoy praktike* [Electrophysiological remodeling of myocardium: terminology and destination in clinical practice]. *Funktsional'naya diagnostika* [Functional diagnostic], 2003, no. 1, pp.320–325.
14. Kovalenko V. A. *Rukovodstvo po kardiologii* [Guidance on cardiology]. Kiev, Foliant, 2008, 450 p.

15. Kozhevnikova M. V. Vliyanie regulyatorov renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy i sistemy matriksnykh metalloproteinaz na klinicheskie varianty techeniya gipertroficheskoy kardiomiopatii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Influence of the renin-angiotensin-aldosterone system regulators and the system of matrix metalloproteinases on clinical variants of hypertrophic cardiomyopathy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2014, 21 p.
16. Maykov E. B. Antiaritmicheskie preparaty III klassa nibentan i niferidil: elektrofiziologicheskie efekty, mekhanizmy antiaritmicheskogo deystviya u bol'nykh s nadzheludochkovymi takhiaritmiyami. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Antiarrhythmic drugs of class III nibentan and niferidil: electrophysiological effects, mechanisms of antiarrhythmic action in patients with supraventricular tachyarrhythmias. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2014, 25 p.
17. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RN MOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr) Utverzhdeny na Kongresse OSSN 7 dekabrya 2012 goda, na Pravlenii OSSN 31 marta 2013 i Kongresse RKO 25 sentyabrya [National recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision) approved at the Congress OSSN December 7, 2012, at the Board of OSSN March 31, 2013 and the Congress of RKO September 25, 2013]. Serdechnaya Nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal], 2013, vol. 14, no. 7 (81), pp. 379–472.
18. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Revishvili A. Sh. Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniyu KhSN (III peresmotr) [National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (third review) (Approved by OSSN Conference, December 15, 2009)]. Serdechnaya Nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal], 2010, vol. 11, no. 1, pp. 3–62.
19. Oganov R. G., Mareev V. Yu., Belenkov Yu. N. Epidemiologiya arterial'noy gipertonii v Rossii i vozmozhnosti profilaktiki [Epidemiology of arterial hypertension in Russia and the potential of prevention]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutically archive], 1997, vol. 69, no. 8, pp. 66–69.
20. Paleev N. R., Paleev F. N., Suchkov S. V., Kotova A. N., Pronina O. A. Tsitokiny kak lechebnyy i diagnosticheskiy instrument u bol'nykh miokarditom [Cytokines as a curative and diagnostic instrument for patient with myocarditis]. Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk [Herald of Russian Academy of medical science], 2005, no. 5, pp. 8–13.
21. Putyanina A. N. Vozrastnye osobennosti metabolizma osnovnykh komponentov vnekletochnogo matriksa u bol'nykh infarktomiokarda v dinamike formirovaniya reparativnogo fibroza. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Age peculiarities of metabolism of basic extracellular matrix components in patients with myocardial infarction in the dynamics of the formation of reparative fibrosis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Novosibirsk, 2012, 48 p.
22. Rogova L. N., Shesterina N. V., Zamechnik T. V., Fastova I. A. Matriksnyye metalloproteinazy i ikh rol' v fiziologicheskikh i patologicheskikh protsessakh [Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies], 2011, vol. 18, no. 2, pp. 86–89.
23. Roytberg G. E. Bolezni serdechno-sosudistoy sistemy: Rukovodstvo dlya vrachey [Cardiovascular diseases: guidance for doctors]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2011, 702 p.
24. Sarkisov D. S., Arutyunov V. D. Gipertrofiya miokarda i ee obratimost' [Myocardial hypertrophy and its reversibility]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1966, 302 p.
25. Solov'eva N. I. Matriksnyye metalloproteinazy i ikh biologicheskie funktsii [Matrix metalloproteases and their biological functions]. Bioorganicheskaya khimiya [Russian Journal of Bioorganic Chemistry], 1998, vol. 24, no. 4, pp. 245–255.
26. Surovtseva M. V., Koziolova N. A., Chernyavina A. I., Shatunova I. M. Strukturno-funktsional'noe remodelirovaniye miokarda levogo zheludochka u bol'nykh so stabil'noy stenokardiey i arterial'noy gipertoniey v zavisimosti ot vyrazhennosti gipertrofii levogo zheludochka [Structural and functional remodeling of left ventricular in patients with stable forms of angina pectoris and arterial hypertension on indication left ventricular hypertrophy]. Kardiosomatika [Cardiosomatics], 2013, vol. 3, no. 3, pp. 5–11.
27. Sukhikh G. T., Soboleva E. M., Silant'eva G. M., Shagerbieva E. A., Serov V. N. Neodnorodnost' pokazateley syvorotochnoy aktivnosti matriksnykh metalloproteinaz pri khronicheskom endometrite [Variety value serum activity of matrix proteins on chronic endometritis]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2007, vol. 143, no. 4, pp. 455–457.
28. Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Badin Yu. V., Galyavich A. S., Danielyan M. O., Kamalov G. M., Kolbin A. A., Kechedzhieva S. G., Makarova V. G., Makarova N. V., Malenkova V. Yu., Sayfutdinov R. I., Tarlovskaya E. I., Khokhlov R. A., Shcherbinina E. V., Yakushin S. S. Rasprostranennost' khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropeyskoy chasti Rossiyskoy Federatsii dannye EPOKhA-KhSN [Prevalence of chronic cardiac insufficiency in the European part of Russia data of the Epoch of CCI]. Serdechnaya Nedostatochnost' [Cardiac insufficiency], 2006, vol. 7, no. 3 (37), pp. 112–115.
29. Fomin I. V., Mareev V. Yu., Shcherbinina E. V. Pokazateli rasprostranennosti serdechnoy nedostatochnosti i effektivnosti ee terapii v zavisimosti ot tyazhesti zabolevaniya [Parameters of prevalence cardiac insufficiency and effective therapy of influence on stage disease]. Serdechnaya nedostatochnost' [Cardiac insufficiency], 2002, vol. 3, no. 2, pp. 69–70.

30. Khasigov P. Z., Ktsoeva S. A., Gatagonova T. M., Tareeva I. E., Grachev S. V., Berezov T. T. Rol' metalloproteinaz matriksa v razvitii diabeticheskoy nefropatii [Role of matrix metalloproteinases in the genesis of diabetic nephropathy]. *Biokhimiya* [Biochemistry], 2000, vol. 65, no. 5, pp. 613–619.
31. Khasigov P. Z., Podobed O. V., Eremina L. S., Shishkin S. S., Gatagonova T. M., Albegova Zh. K., Obel'chuk L. I., Rubachev P. G., Khasigov D. P., Berezov T. T. Rol' matriksnykh metalloproteinaz v progressirovanii i metastazirovanii raka predstatel'noy zhelezy [Role of matrix proteins in progress and metastasis of prostatic cancer]. *Molekulyarnaya meditsina* [Molecular medicine], 2010, no. 6, pp. 3–7.
32. Chekanova M. S. Vliyanie statinov na kontsentratsiyu MMP i ikh ingibitorov pri razlichnykh klinicheskikh variantakh techeniya IBS. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The influence of statins on concentration of MMP and their inhibitors at different clinical variations of IHD. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Novosibirsk, 2009, 22 p.
33. Shal'nova S. A., Konradi A. O., Karpov Yu. A. Analiz smertnosti ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy v 12 regionakh Rossiyskoy Federatsii, uchastvuyushchikh v issledovanii "Epidemiologiya serdechno-sosudistykhabolevaniy v razlichnykh regionakh Rossii" [Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions - participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2012, no.5, pp. 6–11.
34. Yuzhik E. I., Lushnikova E. L., Klinnikova M. G. Farmakologicheskaya korrektsiya giperkholesterinemii i aterogennykh povrezhdeniy: vozmozhnosti vosstanovleniya struktury i metabolizma serdechnoy myshtsy [Pharmacological correction of hypercholesterolemia and atherogenic injuries: ability to recover the structure and metabolism of heart muscle]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2013, no. 7 (2), pp. 456–464.
35. Basset P., Wolf C., Chambon P. Role of matrix proteins in diagnostic of breast cancer. *Treatment*, 1993, vol. 24, pp. 185–193.
36. Bode W., Huber R. Matrix metalloproteinases. *Science*, 2008, vol. 178, pp.180–202.
37. Brown D. L., Desai K. K., Vakili B. A., Nonneh C., Lee H-M., Golub L. M. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial. *Biology*, 2004, vol. 24, pp. 733–748.
38. Clark J. M., Brick P. Structural molecular analysis of matrix metalloproteinase. *Structure*, 2009, vol. 3, pp. 540–549.
39. Clerck Y. A., Taylor S. M., Perez N., Shimada H., Boone T. C. Role of matrix proteinase in clinical diagnosing breast cancer. *Cancer*, 1992, vol. 52, pp. 701–708.
40. Cunnane G., FitzGerald O., Hummel K. M., Gay R. E., Gay S., Bresnihan B. Collagenase, cathepsin B and cathepsin L gene expression in the synovial membrane of patients with early inflammatory arthritis. *Rheumatology*, 1999, vol. 38, pp. 34–42.
41. Flammum R., Klingel K., Hohenadl C., Canu A. Matrix proteinases and inhibitors in diagnostic dilated cardiomyopathy. *Cardiology*, 2010, vol. 156, pp. 29–50.
42. Gurrin J., Yousef Z. R., Redwood S. R., Marber M. S. Cardiofibrosis and postinfarction remodeling of cardiac muscle. *Lancet*, 2007, vol. 87, pp. 180–223.
43. Inokubo Y., Hanada H., Ishizaka H. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*, 2001, vol. 141, pp. 211–217.
44. Kallegris R., Sivasubramanian N., Coker M. L., Kurrelmeyer K. M. New order in diagnostic of atrial fibrillation in chronic heart pathology. *Lancet*, 2012, vol. 210, pp. 220–243.
45. Kalon K. L., Ho K. K., Keaven M. Survival after the onset of congestive heart failure. *Circulation*, 1993, vol. 88, pp. 107–115.
46. Kanomata N., Egeblad M., Werb Z. Expression and localization of mRNAs for matrix metalloproteinases and their inhibitors in mixed bronchioalveolar carcinomas with invasive components. *Modern Pathology*, 2010, vol. 18, pp. 828–837.
47. Karmazyn M. G. Myocardial ischemia: mechanisms, reperfusion, protection. Basel, Boston, Berlin, 1997, 540 p.
48. Libbly P., Forman D. E., Rich M. W. Modern biomarkers of chronic heart disease. *Circulation*, 2000, vol. 97, pp. 78–100.
49. Marius A., Spinale F. G. Role of cytokines and matrix proteinase in genesis of atrial fibrillation. *American heart journal*, 2014, vol. 135, pp. 181–186.
50. Mosterd A., Cost B., Hoes A. W. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Heart*, 2001, vol. 22, pp. 1318–1327.
51. Murphy G., Cockett M. I., Stephens P. E. Stromelysin is an activator of procollagenase. A study with natural and recombinant enzymes. *Biochemistry*, 1987, vol. 248, pp. 265–268.
52. Nagase H., Suzuki K., Morodomi T., Enghild J. J. Metalloproteinases in health and diseases. *Biochemistry*, 2009, vol. 25, pp. 5434–5441.
53. Philpot E. G. Myocardial ischemia: structure, cellular and extracellular mechanisms. Basel, Boston, Berlin, 1957, 240 p.
54. Shirani T., Terman A., Dalen H. The main role of expression aldosterone in chronic myocardial fibrosis. *Cardiology*, 2007, vol. 23, pp. 49–63.

55. Solomon S. D., Anaveker N., Skali H. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*, 2005, vol. 112, pp. 3738–3744.
56. Staskus P., Kalman J., Mayer L., Fillit H. M. Biological role of matrix proteins in human organism. *Matrix Biology*, 2012, vol. 94, pp. 180–197.
57. Suzuki K., Ushida N. Electron microscopy structure of matrix proteins. *Nature*, 2010, vol. 389, pp. 370–389.
58. Varnava R., Diekmann O., Tschesche H. Role of renin-angiotensin system in genesis of secondary cardiomyopathy. *Circulation*, 2010, vol. 37, pp. 88–105.
59. Wart H. E., McCaw A., Ewald A. J., Werb Z. Structure and function of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Fundamental explorations of Nat. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 87, pp. 2310–2337.
60. Woessner F. J., Nagase H. Matrix metalloproteinases and TIMPs. *Oxford University Journal*, 2011, vol. 45, pp. 212–225.
61. Wolters T. L., Colos N. T. Epidemiology of serum levels matrix proteins in clinical healthful groups. *Science*, 2010, vol. 56, pp. 112–129.

УДК 618.5-089.888.61

14.01.00 – Клиническая медицина

© А.Е. Сарбасова, С.П. Синчихин,

О.Б. Мамиев, З.Д. Джуманова, М.М. Карнаух, 2016

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ АКУШЕРСКОЙ И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ОСЛОЖНЕНИЯ

Сарбасова Аида Ерболатовна, врач акушер-гинеколог родильного отделения № 2, ГБУЗ АО «Клинический родильный дом», аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-45-88-903, e-mail: rekhman-a081177@mail.ru.

Синчихин Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-05-50, e-mail: agma@astranet.ru.

Мамиев Олег Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-05-50, e-mail: agma@astranet.ru.

Джуманова Зубарджат Джуматовна, врач акушер-гинеколог родильного отделения № 1, ГБУЗ АО «Клинический родильный дом», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, д. 82, тел.: (8512) 33-07-97, e-mail: roddomkrd@yandex.ru.

Карнаух Мария Михайловна, заведующая эпидемиологическим отделом, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им С.М. Кирова», 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2, тел.: 8-917-196-16-06, e-mail: mascha.karnaukh@yandex.ru.

Представлены современные данные по частоте встречаемости операции кесарева сечения в различных странах мира. Показано, что увеличение числа абдоминального способа родоразрешения зависит от уровня оказания медицинской помощи и способствует в определенной степени снижению акушерских и перинатальных потерь. Перечислены основные осложнения, связанные с оперативным родоразрешением. К одним из самых серьезных периоперационных осложнений относят патологические кровотечения. Указано на необходимость поиска новых методов, направленных на предупреждение развития опасного для жизни кровотечения и патологической кровопотери, связанных с проведением операции кесарева сечения.

Ключевые слова: кесарево сечение, эпидемиология, осложнения.

CESAREAN SECTION IN MODERN OBSTETRICS: EPIDEMIOLOGY, IMPORTANCE FOR PREVENTION OF OBSTETRIC AND PERINATAL PATHOLOGY, COMPLICATIONS

Sarbasova Aida E., obstetrician-gynecologist, Clinical Maternity Hospital; postgraduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-906-45-88-903, e-mail: rekhman-a081177@mail.ru.

Sinchikhin Sergey P., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 33-05-50, e-mail: agma@astranet.ru.

Mamiev Oleg B., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 33-05-50, e-mail: agma@astranet.ru.

Dzhumanova Zubardzhat D., obstetrician-gynecologist, Clinical Maternity Hospital, 82 Akhsharumov St., Astrakhan, 414024, Russia, tel.: 33-07-97, e-mail: roddomkrd@yandex.ru.

Karnaukh Mariya M., Head of Department, Municipal clinical hospital № 3 n. a. S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel.: 8-917-196-16-06, e-mail: mascha.karnaukh@yandex.ru.

This article presents modern data on the incidence of caesarean section in different countries of the world. It is shown that the increase in the number of abdominal mode of delivery depends on the level of medical care and contributes to some extent to the reduction of obstetric and perinatal losses. The main complications associated with operative delivery are listed. One of the most serious perioperative complications include abnormal bleeding.

We have represented a need of search for new methods aimed at the prevention of development of life-threatening bleeding and pathological loss of blood related to the cesarean section.

Key words: *caesarean section, epidemiology, complications.*

К одной из наиболее часто встречающихся в современном акушерстве операций относится кесарево сечение. В различных странах мира частота абдоминального родоразрешения варьирует в широких пределах [1, 4, 6, 7, 10, 17, 18, 32].

Согласно данным зарубежных исследователей, в большинстве городов Северной Америки и Западной Европы почти каждый четвертый ребенок появляется на свет при помощи операции кесарева сечения. При этом за последние десятилетия отмечается неуклонный рост оперативного родоразрешения: с 5,8 % в 1970 г. до 49,7 % 2015 г. [6, 7, 10, 31, 34].

Наибольшее число операций кесарева сечения среди европейских стран выполняется в Германии. Возможно, это связано с тем, что оперативное родоразрешение в этой стране может проводиться не только по медицинским показаниям, но и по желанию женщины [31, 34].

Существуют страны, в которых кесарево сечение выполняется почти в половине случаев по отношению к общему числу родов (Китай, Индия, Вьетнам, Камбоджа, Турция, Тайланд, Южная Корея, Иран). Количество абдоминального родоразрешения в этих государствах составляет 34–46 % [10, 31, 34].

Наибольшее число операций кесарева сечения выполняется в Чили и Бразилии (50–60 %), при этом частота абдоминального родоразрешения низка в Японии (15 %) [31, 34].

В то же время в развивающихся странах Центральной Африки операция кесарева сечения недоступна даже при наличии urgentных показаний со стороны беременной, составляя среди беднейших слоев населения 1–5 % [5, 29].

В Российской Федерации, по данным различных авторов, частота кесарева сечения составляет 24,2–67,0 % и зависит от уровня и профиля оказания медицинской помощи [2, 6, 10]. В учреждении I уровня оказания акушерской помощи хирургические способы родоразрешения составляют 19,0–24,2 %, на II уровне – 30–37 %, на III уровне – 35–40 %, а в специализированных научных центрах может достигать до 70 % [2, 6].

В Астраханской области, согласно данным годовых отчетов Министерства Здравоохранения, Астраханской области частота кесарева сечения в последнее десятилетие составляет 16,0–34,4 %. В ГБУЗ АО «Клинический родильный дом» г. Астрахани частота этого вида операций составила 32,4 % в 2011 г., 31,0–31,1 % в 2012 и 2013 гг. и 34,4 % – в 2014–2015 гг.

Увеличение количества хирургических вмешательств в акушерской практике за последние десятилетия, отмеченное во всех странах мира, напрямую связано с расширением показаний к выполнению операций кесарева сечения в интересах сохранения здоровья матери и ребенка [2, 4, 6, 7, 17, 21, 25].

По данным зарубежных авторов, в мире наблюдается снижение на 38 % материнской и на 16 % перинатальной смертности, что в значительной степени определяется своевременно выполненной операцией кесарева сечения [1, 5, 16, 31]. В своей работе В.В. Абрамченко и Е.А. Ланцев (2010) отмечают, что активное применение операции кесарева сечения способствует значительному снижению материнской и перинатальной смертности в родовспомогательных учреждениях [1].

Стремление акушеров к бережному способу родоразрешения в интересах плода способствует увеличению числа оперативного завершения беременности при тазовом предлежании плода, что также можно связать с переходом в 2012 г. на новые критерии живорожденности [6, 15, 31]. По данным зарубежных авторов, при неправильных положениях плода (тазовое, поперечное, косое) операцией кесарева сечения в настоящее время завершается большинство родов (18–39 %) [15, 21]. При этом после извлечения плода абдоминальным путем травмы у ребенка и матери не наблюдаются, тогда как достаточно часто они могут встречаться при вагинальных родах в тазовом предлежании [1, 6, 15].

Физиологическая незрелость и нервно-психологическая неустойчивость организма повышают частоту операций кесарева сечения у несовершеннолетних [3, 20]. По сведениям авторов, оперативное родоразрешение наблюдается у 40–52 % беременных до 18 лет [1, 3, 6, 20].

К дополнительному неблагоприятному фактору течения беременности и родов относится и возраст старше 30 лет с частотой абдоминального родоразрешения 32,7 % [2, 4, 5, 6, 28, 31, 32].

Сопутствующая соматическая патология является провоцирующим фактором, влияющим на выбор способа родоразрешения [9, 11, 28]. По данным различных авторов, операция кесарева сечения проводится в связи с отягощенным течением основного заболевания у 38 % пациенток: с миопией (16 %), эндокринной патологией (34,3 %), заболеваниями сердечно-сосудистой системы (37,7 %), ревматоидными заболеваниями (23,6 %) и т.д. [1, 9, 11, 29, 34].

Достаточно часто операцией кесарева сечения завершается беременность и роды при развитии и прогрессировании акушерской патологии. По данным литературных источников, частота кесарева сечения при тяжелой преэклампсии и эклампсии составляет 79 %, преждевременных родах – 32 %, дискоординации родовой деятельности – 13 %, центральном предлежании плаценты – 99 %, а при преждевременной отслойке плаценты – 96 % [8, 13, 14, 22].

Для профилактики внутриутробной гибели плода при прогрессировании плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода операция кесарева сечения выполняется в 83 % случаев от общего числа пациенток, у которых выявлялась дисфункция плаценты [1, 14, 16]. Для предупреждения интранатальной гибели плода вследствие его острой гипоксии при различных акушерских ситуациях роды завершаются операцией кесарева сечения в 98 % случаев [10, 26, 32].

Оперативное родоразрешение способствует уменьшению числа перинатальной патологии при тазовом предлежании в 3 раза, при преждевременных родах – в 5 раз, при аспирационном синдроме плода – в 2 раза, а при прогрессировании акушерской и экстрагенитальной патологии – в 3 и 4 раза, соответственно [8, 13, 14, 22].

Важное значение придается операции кесарева сечения и в предупреждении тяжелых нарушений со стороны здоровья, связанных с неблагоприятным течением основного заболевания на фоне беременности и родов, у некоторой категории женщин с экстрагенитальной патологией [11].

Своевременно выполненное абдоминальное родоразрешение способствует снижению частоты родового травматизма мышц тазового дна роженицы на 53 %, развития тяжелой инвалидизации женщины на 75 %, а также на 80 % содействует предупреждению материнской смертности в случае развития urgentной ситуации [2, 4, 5, 7, 13, 30, 34].

Как следует из приведенных выше данных, увеличение количества абдоминальных родоразрешений позволило снизить в мире материнскую смертность на 38 % и перинатальную инвалидность на 16 %, а в Российской Федерации – на 27 и 12 %, соответственно [2, 7].

Однако операцией кесарева сечения не могут завершаться абсолютно все роды [9, 10, 21]. Большинство известных акушеров-гинекологов придерживаются мнения о необходимости выполнения оперативного родоразрешения не по желанию женщины, а по наличию строгих медицинских показаний [1, 10, 17, 30, 31].

Как и при любом виде оперативного вмешательства, при проведении операции кесарева сечения и после нее могут возникнуть осложнения [2, 4, 6, 7, 27, 31]. Ряд исследователей рассматривает развитие любых осложнений беременности и родов как проявление нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов в системе «мать – плацента – плод» к родовому стрессу [19].

По данным разных авторов, частота осложнений при выполнении операции кесарева сечения составляет 7,0–19,5 % и может быть связана как с акушерской, так и экстрагенитальной патологией, а именно – с нарушением сократительной деятельности миометрия, аномалиями развития матки и расположения плаценты, антенатальной гибелью плода, а также тяжелым течением соматических заболеваний и нарушениями в системе свертывания крови [8, 9, 11, 13, 23].

Кроме того, число осложнений увеличивается при длительном выполнении операций, возникших технических интраоперационных трудностей, недостаточной квалификации врачей, частичном

оснащении лечебного учреждения [2, 4, 29].

К наиболее неблагоприятным и относительно часто встречающимся (до 38 %) осложнениям при акушерской операции на матке относят патологические и массивные кровотечения [8, 17, 19, 22, 24, 26, 27]. Одной из причин кровопотери при операции кесарева сечения является интенсивное кровоснабжение и гипертрофия тканей матки в связи с беременностью, а также анатомические особенности расположения сосудов органов малого таза [8, 12, 33].

Многие ученые разделяют мнение о том, что наличие спаечного и воспалительного процесса в брюшной полости и малом тазу способствует повышенной кровоточивости и ранимости репродуктивного органа, что является дополнительным фактором, увеличивающим общую кровопотерю и продолжительность операции [2, 4, 29].

Средний объем кровопотери при плановой операции кесарева сечения может составлять 800 мл, при экстренной – 1 000–1 200 мл, а при расширении объема операции в виде гистерэктомии до 1 500–3 000 мл [8, 9, 19, 24]. Существует также мнение о допустимом объеме кровопотери при плановом абдоминальном родоразрешении до 1 000 мл [8, 24]. По данным различных авторов, интраоперационное кровотечение наблюдается у 10–23 % оперируемых больных, причем при выполнении операции кесарева сечения в экстренном порядке объем кровопотери может увеличиваться в 2–4 раза [2, 4, 29].

Кровотечение, связанное с нарушением сократительной деятельности матки, может наблюдаться как при оперативном (21 %), так и при вагинальном (22 %) родоразрешении [9, 26].

Большой объем кровопотери и развитие опасного для жизни кровотечения встречается при аномалии расположения и прикрепления плаценты (28 %), что нередко требует привлечения более широкого круга высококвалифицированных специалистов и дорогостоящего оборудования, которое на сегодняшний день доступно не всем родовспомогательным учреждениям [27, 28, 31, 34].

Развитие массивного кровотечения также может быть связано с дефицитом факторов свертывания крови, что чаще наблюдается при одномоментной большой кровопотере – более 1 500 мл [27, 31]. Эта ситуация дает еще больше оснований для постоянной оптимизации мероприятий, направленных на максимальное уменьшение объема кровопотери при операции кесарева сечения [27, 31, 34].

Для повышения широты охвата медицинской помощью беременных с рубцом на матке и аномальным прикреплением плаценты как пациенток высокого риска патологического кровотечения необходимо продолжить дальнейшее совершенствование работы женских консультаций, внедрить новые и эффективные для практического акушерства методы профилактики и остановки кровотечения [2, 3, 7].

В некоторых исследовательских работах упоминается, что абдоминальное родоразрешение, осложнившееся большой кровопотерей, способствует подавлению множества защитных механизмов организма и изменению иммунологических показателей [19]. Следовательно, при выполнении любого оперативного вмешательства на матке акушеры-гинекологи должны стремиться к уменьшению объема кровопотери, влияющего на течение послеоперационного периода и на общее состояние пациентки в дальнейшем [13, 19, 22].

Любая кровопотеря приводит к развитию постгеморрагической анемии, что является благоприятным фоном для развития инфекционно-воспалительных заболеваний [21, 31].

По данным ряда авторов, инфекционно-воспалительные осложнения после операции кесарева сечения возникают в 2 раза чаще, чем после родоразрешения через естественные родовые пути [9].

Таким образом, несмотря на высокий риск опасных для матери осложнений в периоперационном периоде при кесаревом сечении, данная операция является наиболее часто выполняемой и необходимой для более бережного завершения беременности и родов. Поэтому дальнейший поиск и разработка наиболее оптимальных и доступных методов профилактики и остановки кровотечения во время и после операции кесарева сечения являются актуальными для практического акушерства и требуют проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Список литературы

1. Абрамченко, В. В. Кесарево сечение в перинатальной медицине / В. В. Абрамченко, Е. А. Ланцев. – М. : Медицина, 2010. – 105 с.
2. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей / под ред. А.П. Милованова. – М: Медицина для всех, 2008. – 228 с.
3. Анохова, Л. И. Кесарево сечение у юных женщин / Л. И. Анохова, С. С. Анохов, Э. Д. Загородняя, О. Ю. Дашкевич // Мать и дитя : мат-лы VI Российского форума (г. Москва, 12–15 октября 2004 г.) / под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М. : МЕДИ Экспо, 2004. – С. 17.

4. Баччи, А. Ведение конфиденциальных расследований по случаям материнской смертности и анализа случаев, близких к смерти в Европейском регионе ВОЗ / А. Баччи, Г. Льюис, В. Балтаг // Проблемы репродуктивного здоровья. – 2007. – Т. 15, № 30. – С. 31–40.
5. Бурдули, Г. М. Причины и технология анализа репродуктивных потерь / Г. М. Бурдули, О. Г. Фролова. – М. : Триада-Х, 2008. – 342 с.
6. Доброхотова, Ю. Э. Кесарево сечение : прошлое и будущее / Ю. Э. Доброхотова, П. А. Кузнецов, Ю. В. Копылова, Л. С. Джохадзе // Гинекология. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 64–66.
7. Жаркин, Н. А. Медико-социальные и этические проблемы операции кесарева сечения / Н. А. Жаркин // *Мать и дитя* : мат-лы VI Российского форума (г. Москва, 12–15 октября 2004 г.) / под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М. : МЕДИ Экспо, 2004. – С. 76–77.
8. Зверко, В. Л. Вариант остановки и профилактика маточного кровотечения при центральном предлежании плаценты / В. Л. Зверко, Ж. К. Авер, А. В. Федин // Журнал Гродненского ГМУ. – 2013. – № 1. – С. 98–99.
9. Краснопольский, В. И. Место абдоминального и влагалищного оперативного родоразрешения в современном акушерстве. Реальность и перспективы / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, В. А. Петрухин, С. Н. Буянова, А. А. Попов, М. А. Чечнева, К. Н. Ахвледиани, Е. Б. Цивцивадзе, А. П. Мельников // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 4–8.
10. Логутова, Л. С. Пути снижения частоты оперативного родоразрешения в современном акушерстве / Л. С. Логутова, К. Н. Ахвледиани // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 1. – С. 57–61.
11. Логутова, Л. С. Экстрагенитальная патология и беременность / Л. С. Логутова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 544 с.
12. Медведев, М. В. Трехмерная эхография в акушерстве / М. В. Медведев. – М. : Реал Тайм, 2007. – 168 с.
13. Милованов, А. П. Пути снижения акушерских потерь / А. П. Милованов, Е. Ю. Лебедеко, А. Ф. Михельсон // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-1. – С. 74–78.
14. Мочалова, М. Н. Современные методы диагностики внутриутробного состояния плода / М. Н. Мочалова, Ю. Н. Пономарева, В. А. Мудров, Е. М. Чацкис, Е. С. Ахметова, Е. В. Казанцева // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 15–26.
15. Мусаева, О. Х. Акушерские и перинатальные аспекты тазового предлежания плода в зависимости от тактики ведения беременности и родов / О. Х. Мусаева, К. О. Мусаева, Ш. Ш. Раджабова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 32–34.
16. Радзинский, В. Е. Нерешенные проблемы репродуктивной медицины / В. Е. Радзинский // StatusPraesens. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 4–6.
17. Ратушняк, С. С. Национальные системы аудита случаев материнской смерти – международные рекомендации и опыт развитых стран / С. С. Ратушняк, М. П. Шувалова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 81–86.
18. Серов, В. Н. Профилактика материнской смертности / В. Н. Серов // Акушерство и гинекология. – 2011 – № 7-1. – С. 4–9.
19. Синчихин, С. П. Профилактика послеродового кровотечения с учетом типа адаптации матери и плода к родовому стрессу / С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев, В. О. Мамиев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 6. – С. 91–94.
20. Соснина И. Г. Эмоционально-личностные особенности несовершеннолетних матерей / И. Г. Соснина, У. Э. Ушкова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 10–2. – С. 446–449.
21. Стародубов, В. И. Репродуктивные проблемы демографического развития России / В. И. Стародубов, Л. П. Суханова. – М. : Менеджер здравоохранения, 2012. – 320 с.
22. Ткаченко, Р. А. Опыт применения рекомбинантного активированного фактора VII при жизнеугрожающих послеродовых кровотечениях / Р. А. Ткаченко, В. С. Никитенко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 2 (д). – С. 230–231.
23. Токова, З. З. Материнская смертность при преждевременных родах / З. З. Токова, Н. К. Тетрашвили, А. В. Ан // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 97–101.
24. Фаткуллин, И. Ф. Принципы и методы уменьшения кровопотери и профилактики кровотечений при операции кесарева сечения / И. Ф. Фаткуллин, И. А. Милова // Практическая медицина. – 2010. – № 4 (43) – С. 49–51.
25. Фаткуллин, И. Ф. Кесарево сечение при недоношенной беременности / И. Ф. Фаткуллин, Ф. И. Фаткуллин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 39–41.
26. Хашукоева, А. З. Акушерские кровотечения. Неотложная помощь на догоспитальном этапе / А. З. Хашукоева, Л. Ю. Смирнова, Л. О. Протопопова, З. З. Хашукоева // Лечащий врач – 2004. – № 10. – С. 50–54.
27. Шень, Н. П. Острая массивная кровопотеря в акушерстве : есть ли перспективы сократить объем? / Н. П. Шень, И. И. Кукарская, М. В. Швечкова // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – № 2. – С. 43–49.
28. Элдер, К. Экстракорпоральное оплодотворение / К. Элдер. – М. : МедПресс, 2008. – 308 с.

29. Baskett, T. F. Severe obstetric maternal morbidity: a 15-year population-based study / T. F. Baskett, C. M. O'Connell // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2005. – Vol. 25, № 1. – P. 7–9.
30. Bonnar, J. Massive obstetric haemorrhage / J. Bonnar // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 1–18.
31. Hager, R. M. Increased maternal morbidity after cesarean delivery / R. M. Hager, A. K. Daltveit, D. Hofoss // *American J. of Gynecology.* – 2004. – № 190. – P. 428–434.
32. Nisenblat, V. Maternal complications associated with multiple cesarean deliveries / V. Nisenblat, S. Barak, O. Griness // *ObstetGynecol.* – 2006. – Vol. 1, № 108. – P. 21–26.
33. Palacios-Jaraguemada, M. Cesarean section in cases of placenta praevia and accrete / M. Palacios-Jaraguemada // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 221–232.
34. Wong, W. M. Predicting the success of external cephalic version with a scoring system. A prospective, two-phase study / W. M. Wong, T. T. Lao, K. L. Liu // *J. Reprod. Med.* – 2000. – Vol. 45, № 3. – P. 201–206.

References

1. Abramchenko V. V., Lantsev E. A. Kesarevo sechenie v perinatal'noy meditsine [Cesarean section in perinatal medicine]. Moscow, Medicine, 2010, 105 p.
2. Analiz prichin materinskoy smertnosti : rukovodstvo dlya vrachey [Analysis of the causes of maternal mortality: A Guide for Physicians]. Ed. by A. P. Milovanov, Moscow, Meditsina dlya vsekh [Medicine for everyone], 2008, 228 p.
3. Anokhova L. I. Kesarevo sechenie u yunyx zhenshchin [Cesarean section in young women]. Materials of the sixth Russian Forum “Mother and Child” (Moscow, 12–15 October 2004). Ed. by V. I. Kulakov, V. N. Serov. Moscow, MEDI Ekspo, 2004, p. 17.
4. Bachchi A. Vedenie konfidentsial'nykh rassledovaniy po sluchayam materinskoy smertnosti i analiza sluchayev, blizkikh k smerti v Evropeyskom regione VOZ [Keeping confidential inquiries in cases of maternal mortality and the analysis of cases that are close to death in the European WHO region]. *Problemy reproduktivnogo zdorov'ya* [Reproductive health problems], 2007, vol. 15, no. 30, pp. 31–40.
5. Burduli G. M. Prichiny i tekhnologiya analiza reproduktivnykh poter' [Causes and analysis technology of reproductive losses]. Moscow, Triada-H, 2008, 342 p.
6. Dobrokhotova Yu. E., Kuznetsov P. A., Kopylova Yu. V., Dzhokhadze L. S. Kesarevo sechenie: proshloe i budushchee [Cesarean section: past and future]. *Ginekologiya* [Gynecology], 2015, vol. 17, no. 3, pp. 64–66.
7. Zharkin N. A. Mediko-sotsial'nye i eticheskie problemy operatsii kesareva secheniya [Medico-social and ethical issues of cesarean section]. Materials of the sixth Russian Forum “Mother and Child” (Moscow, 12–15 October 2004). Ed. by V. I. Kulakov, V. N. Serov. Moscow, MEDI Ekspo, 2004, pp. 76–77.
8. Zverko V. L., Aver Zh. K., Fedin A. V. Variant ostanovki i profilaktika matochnogo krvotecheniya pri tsentral'nom predlezhanii platsenty [Variant of uterine bleeding arrest and its prophylaxis in central placental presentation]. *Zhurnal Grodnenskogo GMU* [Journal of the Grodno State Medical University], 2013, no. 1, pp. 98–99.
9. Krasnopol'skiy V. I., Logutova L. S., Petrukhin V. A., Buyanova S. N., Popov A. A., Chechneva M. A., Akhvlediani K. N., Tsvitshivadze E. B., Mel'nikov A. P. Mesto abdominal'nogo i vlagalishchnogo operativnogo rodorazresheniya v sovremennom akusherstve. Real'nost' i perspektivy [Place of abdominal and vaginal surgical delivery in modern obstetrics. Reality and Prospects]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology], 2012, no. 1, pp. 4–8.
10. Logutova L. S., Akhvlediani K. N. Puti snizheniya chastoty operativnogo rodorazresheniya v sovremennom akusherstve [Ways of reducing the rate of surgical delivery in modern obstetrics]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist], 2008, no. 1, pp. 57–61.
11. Logutova L. S. Ekstragenital'naya patologiya i beremennost' [Extragenital pathology and pregnancy]. Moscow, GEOTAR-Media, 2012, 544 p.
12. Medvedev M. V. Trekhmernaya ekhografiya v akusherstve [Three-dimensional sonography in obstetrics]. Moscow, Real Time, 2007, 168 p.
13. Milovanov A. P., Lebedenko E. Yu., Mikhel'son A. F. Puti snizheniya akusherskikh poter' [Ways of reducing obstetric losses]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology], 2012, no. 4-1, pp. 74–78.
14. Mochalova M. N., Ponomareva Yu. N., Mudrov V. A., Chatskis E. M., Akhmetova E. S., Kazantseva E. V. Sovremennye metody diagnostiki vnutriutrobnogo sostoyaniya ploda [Modern methods of diagnostics of intrauterine state of the fetus]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2015, vol. 10, no. 3, pp. 15–26.
15. Musaeva O. Kh., Musaeva K. O., Radzhabova Sh. Sh. Akusherskie i perinatal'nye aspekty tazovogo predlezhaniya ploda v zavisimosti ot taktiki vedeniya beremennosti i rodov [Obstetric and perinatal aspects of fetal breech presentation in relation to management tactics for pregnancy and labor]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist], 2010, no. 4, pp. 32–34.
16. Radzdinskiy V. E. Nereshennye problemy reproduktivnoy meditsiny [Unsolved problems of reproductive medicine]. *StatusPraesens*, 2012, vol. 9, no. 3, pp. 4–6.

17. Ratushnyak S. S., Shuvalova M. P. Natsional'nye sistemy audita sluchaev materinskoy smerti – mezhdunarodnye rekomendatsii i opyt razvitykh stran [National maternal deaths audit systems: international guidelines and experience of developed countries]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology], 2013, no. 8, pp. 81–86.
18. Serov V. N. Profilaktika materinskoy smertnosti [Prevention of maternal mortality]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynaecology], 2011, no. 7-1, pp. 4–9.
19. Sinchihin S. P., Mamiev O. B., Mamiev V. O. Profilaktika poslerodovogo krvotecheniya s uchedom tipa adaptatsii materi i ploda k rodovomu stressu [Prevention of postpartum hemorrhage in view of the type of maternal and fetal adjustment to birth stress]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist], 2013, no. 6, pp. 91–94.
20. Sosnina I. G., Ushkova U. E. Emotsional'no-lichnostnye osobennosti nesovershennoletnikh materey [Emotional and personality traits of adolescent mothers]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2013, no. 10–2, pp. 446–449.
21. Starodubov V. I., Sukhanova L. P. Reproduktivnye problemy demograficheskogo razvitiya Rossii [Reproductive problems of demographic development in Russia]. Moscow, Menedzher zdavookhraneniya [Public Health Manager], 2012, 320 p.
22. Tkachenko R. A., Nikitenko V. S. Opyt primeneniya rekombinantnogo aktivirovannogo faktora VII pri zhiznuegrozhayushchikh poslerodovykh krvotecheniyakh [Experience in the use of recombinant activated factor VII at life-threatening postpartum bleeding]. *Bil', zneboluyannya i intensivna terapiya* [Pain, diseases and intensive care], 2010, no. 2 (d), pp. 230–231.
23. Tokova Z. Z., Tetrushvili N. K., An A. V. Materinskaya smertnost' pri prezhdevremennykh rodakh [Maternal mortality during preterm delivery]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology], 2010, no. 6, pp. 97–101.
24. Fatkullin I. F., Milova I. A. Printsipy i metody umen'sheniya krvopoteri i profilaktiki krvotecheniy pri operatsii kesareva secheniya [Principles and methods in reducing blood loss and prevention of bleeding at caesarean section]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine.], 2010, no. 4 (43), pp. 49–51.
25. Fatkullin I. F., Fatkullin F. I. Kesarevo sechenie pri nedonoshennoy beremennosti [Caesarean section during incomplete pregnancy]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* [Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist], 2010, no. 4, pp. 39–41.
26. Khashukoeva A. Z., Smirnova L. Yu., Protopopova L. O., Khashukoeva Z. Z. Akusherskie krvotecheniya [Obstetric bleeding]. *Lechashchiy vrach* [Attending doctor], 2004, no. 10, pp. 50–54.
27. Shen' N. P., Kukarskaya I. I., Spvechkova M. V. Ostraya massivnaya krvopoterya v akusherstve: est' li perspektivy sokratit' ob'em? [Acute massive blood loss in obstetrics: are there prospects to reduce the volume?]. *Vestnik intensivnoy terapii* [Intensive care herald], 2013, no. 2, pp. 43–49.
28. Elder K. Ekstrakorporal'noe oplodotvorenienie [In vitro fertilization]. Moscow, MedPress, 2008, 308 p.
29. Baskett T. F., O'Connell C. M. Severe obstetric maternal morbidity: a 15-year population-based study. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2005, vol. 25, no. 1, pp. 7–9.
30. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Best Pract Res Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2000, vol. 14, no. 1, pp. 1–18.
31. Hager R. M., Daltveit A. K., Hofoss D. Increased maternal morbidity after cesarean delivery. *American Journal of Gynecology*, 2004, no. 190, pp. 428–434.
32. Nisenblat V., Barak S., Griness O. Maternal complications associated with multiple cesarean deliveries. *ObstetGynecol.*, 2006, vol. 1, no. 108, pp. 21–26.
33. Palacios-Jaraguemada, M. Caesarean section in cases of placenta praevia and accrete. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2013, vol. 27, no. 2, pp. 221–232.
34. Wong W. M., Lao T. T., Liu K. L. Predicting the success of external cephalic version with a scoring system. A prospective, two-phase study. *J. Reprod. Med.*, 2000, vol. 45, no. 3, pp. 201–206.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.988.74:599.824

03.02.00 – Общая биология

© И.М. Аршба, И.В. Раковская, О.И. Бархатова,

14.03.00 – Медико-биологические науки

Г.А. Левина, Л.Г. Горина, Н.А. Гамова,

С.А. Гончарова, 2016

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ МИКОПЛАЗМАМИ ОБЕЗЬЯН, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ НЕВОЛИ И ВНОВЬ ПРИВЕЗЕННЫХ ИЗ ТАНЗАНИИ

Аршба Илона Мурмановна, кандидат биологических наук, и. о. заведующей лабораторией инфекционной патологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354376, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, д. 177, тел.: (862) 243-20-28, e-mail: aim26@mail.ru.

Раковская Ирина Валентиновна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (8499) 190-43-68, e-mail: rakovskaya35@mail.ru.

Бархатова Ольга Ивановна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (8499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Левина Галина Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (8499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Горина Луиза Георгиевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (8499) 190-43-68, e-mail: lugor@bk.ru.

Гамова Наталья Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (8499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Гончарова Светлана Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (8499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Проведено сравнение инфицированных микоплазмами животных, родившихся и находящихся в питомнике, и обезьян, вновь поступивших из мест их естественного обитания (Танзания). У обезьян, привезенных из Танзании, ДНК возбудителей выявляли значительно чаще: в материале соскобов – в 100 % случаев и в пробах сыворотки крови – в 40 % наблюдений. У обезьян, находящихся в условиях неволи, показатели были ниже и составляли 25 и 17,8 %, соответственно. Данные по выявлению антигенов в реакции агрегатгемагглютинации и реакции пассивной гемагглютинации в основном совпадали с данными, полученными с помощью полимеразно-цепной реакции. Впервые из соскобов урогенитального тракта от 5 обезьян были выделены культуры *Mycoplasma hominis*, растущие в виде «мини-колоний». Линейные размеры «мини-колоний» были меньше типичных на порядок (30 мкм), а по площади на два порядка (300 мкм²). Они с трудом пассировались на агаровой питательной среде и ни в одном случае не реверсировали в колонии с типичной морфологией.

Ключевые слова: обезьяны, микоплазмы, соскобы урогенитального тракта, сыворотка, «мини-колонии».

MYCOPLASMA INFECTION IN COLONY LIVING MONKEYS AND IN MONKEYS NEWLY IMPORTED FROM TANZANIA

Arshba Ilona M., Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of Infectious Pathology, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, 354376, Russia, tel.: (862) 243-20-28, e-mail: aim26@mail.ru.

Rakovskaya Irina V., Dr. Sci. (Biol), Leading Researcher, Head, Laboratory of mycoplasmas and L-forms of bacteria, N. F. Gamaleya Federal Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (8499) 190-43-68, e-mail: rakovskaya35@mail.ru.

Barkhatova Olga I., Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of mycoplasmas and L-forms of bacteria, N. F. Gamaleya Federal Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (8499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Levina Galina A., Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of mycoplasmas and L-forms of bacteria, N. F. Gamaleya Federal Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (8499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Gorina Luiza G., Dr. Sci. (Biol), Leading Researcher, Laboratory of mycoplasmas and L-forms of bacteria, N. F. Gamaleya Federal Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (8499) 190-43-68, e-mail: lugor@bk.ru.

Gamova Natal'ya A., Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of mycoplasmas and L-forms of bacteria, N. F. Gamaleya Federal Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (8499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Goncharova Svetlana A., Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of mycoplasmas and L-forms of bacteria, N. F. Gamaleya Federal Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (8499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

In this investigation a comparison between colony living monkeys with mycoplasma infection and those newly imported from their natural habitat (Tanzania) was carried out. The DNA of the pathogen was significantly more frequently found in the monkeys imported from Tanzania – it accounted for 100 % in cytology materials, and for 40 % in the blood serum. In the colony living monkeys the rates were lower – 25 % and 17,8 % respectively. The data on antigen finding with the help of aggregate hemagglutination reaction (AGR) and passive haemagglutination reaction (PGR) basically coincided with those obtained with the help of polymerase chain reaction (PCR). For the first time the cultures of *Mycoplasma hominis* growing as «mini-colonies» were isolated from brush cytology material of the urogenital tract of 5 monkeys. The linear dimensions of «mini-colonies» were ten times smaller than the typical ones (30 µm), and the area dimensions were 100 times smaller (300 µm²). They were hardly passaged on agar medium, and no cases of reversion in the colony with typical morphology were noted.

Key words: monkeys, mycoplasmas, brush cytology of the urogenital tract, serum, «mini-colonies».

Введение. Микоплазменные инфекции у обезьян, как и у человека, характеризуются длительной персистенцией и генерализацией инфекции [1, 2, 3, 4]. Известно, что микоплазмы способны оказывать иммунодепрессивное воздействие на инфицированный организм [9, 10], усиливать или подавлять апоптоз клеток [7], а также активировать или осложнять патологические процессы, индуцированные вирусами или другими бактериями. Поэтому при использовании обезьян в качестве экспериментальных животных необходимо иметь представление о степени их инфицированности различными условно патогенными микроорганизмами, вызывающими инфекции без патогномонических симптомов. К возбудителям таких инфекций относят микоплазмы. Работы по исследованию микоплазменной инфекции у разных видов обезьян в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» (ФГБНУ «НИИ МП») проводятся в течение ряда лет.

Цель: сравнить инфицированных микоплазмами животных, родившихся и находящихся в питомнике, и обезьян, вновь поступивших из мест их естественного обитания (Танзания).

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужили 53 здоровые обезьяны (самцы и самки): макаки резус (*Macaca mulatta*) – 13 особей, макаки яванские (*Macaca fascicularis*) – 15 особей и зеленые мартышки (*Chlorocebus sabaues*) – 25 животных. По заключению диагностической лаборатории клинико-ветеринарного отдела ФГБНУ «НИИ МП» здоровыми обезьянами считают активных животных, с хорошим экстерьером, нормальными показателями сердечно-сосудистой, дыхательной систем и желудочно-кишечного тракта, без клинических симптомов урогенитальной инфекции (УГИ). Материалами исследования стали: сыворотка крови животных, соскобы эпителиальных клеток из урогенитального тракта (УГТ): из влагалища самок и из уретры самцов.

Все обследованные обезьяны были разделены на две группы. Первая группа состояла из 28 животных в возрасте 6,5–28 лет, она включала в себя: макак резусов – 13 особей (6 самцов, 7 самок) и макак яванских – 15 особей (10 самцов, 5 самок). Все обезьяны этой группы рождены и живут в

ФГБНУ «НИИ МП». Во вторую группу вошли 25 зеленых мартышек (4 самца, 21 самка) в возрасте от 3,5 до 5 лет. Эти животные прибыли в питомник из мест естественного обитания (Танзания) и были помещены в отдельный изолятор, каждая обезьяна в отдельную клетку.

Определение инфицированности исследуемого материала микоплазмами проводили генно-диагностическим методом – полимеразно-цепной реакцией (ПЦР). Для подготовки и постановки ПЦР использовали лицензированные тест-системы, разработанные в ЦНИИ эпидемиологии Росздравнадзора (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). Выделение ДНК проводили с помощью набора «ДНК-сорб В», специально предназначенного для работы с клиническим материалом. При выявлении ДНК микоплазм и уреаплазм использовали универсальную для них тест-систему «МИК-КОМ» (*Mycoplasma spp.*). Для видовой идентификации были взяты следующие монотест-системы: «АмплиСенс *M. hominis*», «АмплиСенс *M. genitalium*», «АмплиСенс *M. pneumoniae*». Для выявления ДНК уреаплазм использовали тест-систему «АмплиСенс *Ureaplasma spp.*», типизирующую одновременно *Ureaplasma urealyticum* и *Ureaplasma parvum*. Реакцию ставили согласно прилагаемым к тест-системам методическим инструкциям с использованием амплификатора модели «Герцик» («ДНК-Технология», Россия). Детекцию продуктов амплификации проводили в агарозе с помощью электрофореза.

Для выделения культур микоплазм и уреаплазм из сыворотки крови и материала соскобов из УГТ использовали коммерческую питательную среду Becton Dickinson BBL Mycoplasma Base (США) агар (1,3 %) и бульон с добавлением 20 % сыворотки крови лошади, 1 % L-аргинина для роста аргинин-зависимых видов или 0,05 % мочевины для уреаплазм и 1 000 ед/мл пенициллина.

Антигены клеток микоплазм в пробах сыворотки крови выявляли в реакции агрегатгемагглютинации (РАГА) по методике, разработанной в ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи».

Антитела микоплазм и уреаплазм в сыворотке крови определяли в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) по ранее описанной методике [3].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты исследования материала соскобов из УГТ и сыворотки крови обезьян методом ПЦР представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота выявления ДНК микоплазм и уреаплазм в клиническом материале от 53 обезьян методом ПЦР

Группа и число обезьян	Исследуемый материал	Число обезьян с ДНК микоплазм и уреаплазм				
		<i>Mycoplasma spp.</i>	<i>M. hominis</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>	Другие виды
I группа (n = 28)	соскоб	7 (25 %)	1 (14,3 %)	0	1 (14,3 %)	5 (71,4 %)
	сыворотка крови	5 (17,8 %)	0	1 (20 %)	0	4 (80 %)
II группа, (n = 25)	соскоб	25 (100 %)	16 (64 %)	1 (4 %)	8 (32 %)	7 (28 %)
	сыворотка крови	10 (40 %)	4 (40 %)	1 (10 %)	1 (10 %)	4 (40 %)

Как видно из представленных данных, степень инфицированности микоплазмами и уреаплазмами животных обеих групп была высокой. У обезьян II группы ДНК возбудителей выявляли значительно чаще: в материале соскобов – в 100 % случаев и в пробах сыворотки крови – в 40 % наблюдений. У обезьян I группы эти показатели были ниже и составляли 25 и 17,8 %, соответственно. Данные по выявлению антигенов в РАГА и РПГА в основном совпадали со сведениями, полученными ПЦР. Типирование ДНК до вида показало, что у животных II группы в высоком проценте случаев обнаружили ДНК *M. hominis* и *Ureaplasma spp.*, причем в материале соскоба из УГТ у 7 обезьян выявлена ДНК этих двух возбудителей одновременно.

Результаты микробиологического метода исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Выделение культур микоплазм из клинического материала от 53 обезьян

Группа и число обезьян	Исследуемый материал	Выделено культур	Типировано до вида методом ПЦР	
			<i>M. hominis</i>	Другие виды микоплазм
I группа (n = 28)	соскоб	1	1	0
	сыворотка крови	0	0	0
II группа (n = 25)	соскоб	18 (72 %)	15 (83,3 %)	3 (16,7 %)
	сыворотка крови	3 (12 %)	1 (4 %)	2 (8 %)

Как видно из данных таблицы 2, более успешным было выделение культур из клинического материала от животных II группы, особенно из соскобов из УГТ. Идентификация их до вида показала, что выделенные культуры в 82,3 % были типированы как *M. hominis*.

Из соскобов из УГТ от 5 обезьян II группы были выделены культуры *M. hominis*, растущие в виде «мини-колоний». Этот морфотип колоний микоплазм впервые был описан ранее [5]. Линейные размеры «мини-колоний» были меньше типичных на порядок (30 мкм), а по площади на два порядка (300 мкм²). Они с трудом пассировались на агаровой питательной среде и ни в одном случае не реверсировали в колонии с типичной морфологией.

При выделении уреаплазм использовали лишь материал соскобов из УГТ обезьян (табл. 3). При высеве образцов исследуемого материала на питательную среду было получено 16 культур уреаплазм. Обезьяны II группы были обсеменены уреаплазмами в довольно высокой степени (60 %). В 26,7 % культуры уреаплазм типировались тест-системой *Ureaplasma spp.* (*U. parvum* и *U. urealyticum*). В 73 % случаев идентифицировать их до вида не удалось.

Таблица 3

Выделение культур уреаплазм из клинического материала от 53 обезьян

Группа и число обезьян	Исследуемый материал	Выделено культур	Типировано методом ПЦР	
			<i>Ureaplasma spp.</i>	Другие виды уреаплазм
I группа (n = 28)	соскоб	1	1	0
	сыворотка крови	-	-	-
II группа (n = 25)	соскоб	15 (60 %)	4 (26,7 %)	11 (73,3 %)
	сыворотка крови	-	-	-

Особый интерес представляет самка макаки яванской, возраст 8 лет, диагноз «бесплодие». Из соскоба влагалища этой особи были выделены культура «мини-колоний» *M. hominis* и культура уреаплазм *Ureaplasma spp.* Возможно, причиной бесплодия этой обезьяны является высокая степень инфицированности ее этими возбудителями.

Данные анализа результатов по инфицированности обезьян микоплазмами и уреаплазмами в зависимости от пола животного представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

Частота инфицированности микоплазмами и уреаплазмами самцов обезьян

Группа и число обезьян	Вид и число обезьян	Исследуемый материал	Число и % инфицированных животных (результаты ПЦР)				Выделено культур	
			<i>Mycoplasma spp.</i>	<i>M. hominis</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>	Другие виды	<i>M. hominis</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>
I группа (n = 16)	макаки резус (n = 6)	соскоб	0	0	0	0	0	0
		сыворотка крови	0	0	-	0	0	-
	макаки яванские (n = 10)	соскоб	1 (10 %)	1 (10 %)	0	0	другие микоплазмы 1 (10 %)	0
		сыворотка крови	0	0	-	0	0	-
II группа (n = 4)	зеленые мартышки (n = 4)	соскоб	4 (100 %)	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	2 (50 %)	1 (25 %)
		сыворотка крови	1 (25 %)	0	-	1 (100 %)	0	-

Как видно из представленных результатов (табл. 4), у самцов макак резусов не выявлено носительства микоплазм и уреаплазм. Самцы макак яванских инфицированы в очень низкой степени. Инфицированность самцов зеленых мартышек очень высокая (100 % – по материалу соскобов и 25 % – по пробам сыворотки крови). Данные по выявлению возбудителей имеют такую же тенденцию. Из материала соскобов из УГТ культура микоплазм (*M. hominis*) выделена от 3 животных, культура уреаплазм (*Ureaplasma spp.*) – от 1 особи.

Полученные результаты (табл. 5) указывают на высокую инфицированность микоплазмами и уреаплазмами самок обезьян всех трех видов. Особенно высокие показатели отмечены в группе зеленых мартышек (по результатам исследования материала соскобов 100 % и образцов сыворотки крови – 42,9 %). Из материала соскобов из УГТ выделены 16 культур микоплазм (76,2 %) и 14 – уреаплазм (66,6 %). Из проб сыворотки крови выделены три культуры *M. hominis*.

Частота инфицированности микоплазмами и уреаплазмами самок обезьян

Группа и число обезьян	Вид и число обезьян	Исследуемый материал	Число и % инфицированных животных (результаты ПЦР)				Выделено культур	
			<i>Mycoplasma spp.</i>	<i>M. hominis</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>	Другие виды	<i>M. hominis</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>
I группа (n = 12)	макаки резус (n = 7)	соскоб	3 (43 %)	0	1 (33 %)	2 (67 %)	0	0
		сыворотка крови	2 (28,6 %)	0	-	2 (100 %)	0	-
	макаки яванские (n = 5)	соскоб	3 (60 %)	1 (33 %)	1 (33 %)	2 (67 %)	1*	1*
		сыворотка крови	3 (60 %)	1 (33 %)	-	2 (61 %)	0	-
II группа (n = 21)	зеленые мартышки (n = 21)	соскоб	21 (100 %)	13 (62 %)	6 (28,5 %)	2 (9,5 %)	16 (76,2 %)	14 (66,6 %)
		сыворотка крови	9 (49,9 %)	4 (44,4 %)	-	4 (44,4 %)	3 (14,3 %)	-

Примечание: * – обе культуры выделены от одной обезьяны

Сравнение результатов, представленных в таблицах 4 и 5, свидетельствуют о том, что носительство микоплазм и уреаплазм у самок изученных трех видов обезьян значительно выше, чем у самцов, что особенно выражено в наиболее инфицированной группе зеленых мартышек. Из материала соскобов выделено 16 культур *M. hominis* (76,2 %) и 14 культур *Ureaplasma spp.* (66,6 %). 3 культуры *M. hominis* выделены из проб сыворотки крови. У самцов зеленых мартышек эти показатели значительно ниже.

В таблице 6 представлены результаты выявления в ПЦР «других» микоплазм, то есть микоплазм, которые не удалось типировать до вида имеющимися монотест-системами.

Таблица 6

Частота выявления других микоплазм методом ПЦР

Группа и число обезьян	Вид и число обезьян	Исследуемый материал	Число животных с ДНК микоплазм и уреаплазм	
			<i>Ureaplasma spp.</i> , n	Другие виды микоплазм и уреаплазм
I группа (n = 28)	макаки резус (n = 13)	соскоб	3	2 (67 %)
		сыворотка крови	2	2 (100 %)
	макаки яванские (n = 15)	соскоб	3	2 (67 %)
		сыворотка крови	3	2 (67 %)
II группа (n = 25)	зеленые мартышки (n = 25)	соскоб	25	7 (28 %)
		сыворотка крови	10	4 (40 %)

Как видно из представленных результатов, высокая степень инфицированности обезьян микоплазмами в значительной степени определяется неустановленными видами микоплазм и уреаплазм. Почти все микоплазмы, выделяемые от людей, находят и у обезьян. Это *M. hominis*, *M. salivarium*, *M. buccale*, *M. orale*, *M. fermentans*, *M. faucium*, *U. urealyticum* [1, 5, 7, 8]. Кроме того, у обезьян есть и собственные виды микоплазм: *M. primateum* и ахлепеплазмы [1, 6]. Неудивительно, что с помощью тест-систем, использованных в данном исследовании, отсутствовала возможность идентифицировать до вида все выделенные культуры микоплазм.

Заключение. Показано, что наибольшая частота инфицированности микоплазмами отмечена у обезьян, привезенных в питомник из мест их естественного пребывания. Длительность их пребывания и условия содержания в неволе неизвестны. Можно предположить, что их инфицированность обусловлена этими обстоятельствами. Таким образом, в результате обследования обезьян установлена длительная персистенция микоплазм, о чем свидетельствуют серологические данные. Впервые выделены мини-колонии микоплазм у обезьян из сыворотки и урогенитальных соскобов, идентифицированные с помощью ПЦР-диагностики как *M. hominis*.

Результаты проведенных исследований обосновывают необходимость строгого контроля обезьян на носительство возбудителей урогенитальной инфекции как при формировании производственного стада, так и при использовании этих животных в медико-биологических экспериментах. Проведенное исследование дает основание рекомендовать обезьян в качестве моделей для экспериментального изучения вопросов патогенеза микоплазм и совершенствования диагностики у людей.

Список литературы

1. Джикидзе, Э. К. Спонтанные микоплазмы обезьян / Э. К. Джикидзе, Р. И. Крылова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 12. – С. 678–683.
2. Кебу, Т. И. Изучение распространения возбудителей заболеваний, передающихся половым путем, среди обезьян методом генной диагностики / Т. И. Кебу, Э. К. Джикидзе, М. Г. Чикобава, З. К. Стасилевич, В. А. Калашникова, О. А. Султанова, Л. И. Холодилова, Г. С. Галустян // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 2. – С. 215–218.
3. Прозоровский, С. В. Медицинская микоплазмология / С. В. Прозоровский, И. В. Раковская, Ю. В. Вульфович. – М. : Медицина, 1995. – 286 с.
4. Раковская, И. В. Генерализованная микоплазменная инфекция у больных и носителей / И. В. Раковская, Л. Г. Горина, Д. Н. Балабанов, Г. А. Левина, О. И. Бархатова, С. А. Гончарова, Н. А. Гамова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 2. – С. 37–43.
5. Левина, Г. А. Необычные формы персистенции *Mycoplasma hominis* в организме инфицированных людей / Г. А. Левина, О. И. Бархатова, Л. Г. Горина, Н. А. Гамова, С. А. Гончарова, Г. Г. Миллер, Т. М. Раскова, И. Н. Растегаева, Н. А. Селиверстова, И. В. Раковская // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 4. – С. 104–109.
6. Чикобава, М. Г. Филогенетический анализ микоплазмы, выделенной от макаки яванской (*M. fascicularis*) / М. Г. Чикобава, Э. К. Джикидзе, Д. В. Задорожный, Т. И. Кебу, И. М. Аршба, В. А. Калашникова, А. А. Агумава // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2008. – № 1. – С. 23–26.
7. Щебляков, Д. В. Активация TLR-2 зависимого пути в клетках WEHI-3В миелоцитарного лейкоза мышей приводит к подавлению развития у них апоптоза и стимуляции прогрессии опухоли в условиях *in vivo* / Д. В. Щебляков, Д. Ю. Логунов, И. В. Раковская, М. М. Шмаров, Б. С. Народицкий, А. Л. Гинцбург // Acta Naturae. – 2011. – Т. 3, № 4. – Р. 87–97.
8. Cole, B. C. Characterization of mycoplasmas isolated from the great apes / B. C. Cole, J. R. Ward, J. Golightly-Rowland, C. E. Graham // Can. J. Microbiol. – 1970. – Vol. 16. – P. 1331–1339.
9. Madden, D. L. The isolation and identification of mycoplasma from *Cercopithecus aetiope* / D. L. Madden, R. J. Hildebrandt, C. R. Monif // Lab. Animal Care. – 1970. – Vol. 20. – P. 467–473.
10. Muhlradt, P. F. Immunomodulation of Mycoplasmas : Artifacts, Facts and Active Molecules / P. F. Muhlradt // Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas / Ed. by Sh. Razin, R. Herrmann. – N.Y. : Springer Science & Business Media, 2002. – P. 445–472.

References

1. Dzhikidze E. K., Krylova R. I. Spontannye mikoplazmozy obez'yan [Spontaneous simian mycoplasma infection] Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2001, vol. 132, no. 12, pp. 678–683.
2. Kebu T. I., Dzhikidze E. K., Chikobava M. G., Stasilevich Z. K., Kalashnikova V. A., Sultanova O. A., Kholodilova L. I., Galustyan G. S. Izuchenie rasprostraneniya vozбудiteley zaboлевaniy, peredayushchikhsya polovym putem, sredi obez'yan metodom gennoy diagnostiki [Study of the prevalence of agents of sexually transmitted diseases in monkeys by the gene diagnosis method]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2005, vol. 139, no. 2, pp. 215–218.
3. Prozorovskiy S. V., Rakovskaya I. V., Vul'fovich Yu. V. Meditsinskaya mikoplazmologiya [Medical mycoplasmaology]. Moscow, Medicine, 1995, 286 p.
4. Rakovskaya I. V., Gorina L. G., Balabanov D. N., Levina G. A., Barkhatova O. I., Goncharova S. A., Gamova N. A. Generalizovannaya mikoplazmennaya infektsiya u bol'nykh i nositeley [Generalized mycoplasma infection in patients and carriers]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology], 2013, no. 2, pp. 37–43.
5. Levina G. A., Barkhatova O. A., Gorina L. G., Gamova N. A., Goncharova S. A., Miller G. G., Raskova T. N., Rastegaeva I. N., Seliverstova N. A., Rakovskaya I. V. Neobychnye formy persistentzii *Mycoplasma hominis* v organizme infitsirovannykh lyudey [Unusual forms of persistence of *Mycoplasma hominis* in the body of infected people]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology], 2012, no. 4, pp. 104–109.
6. Chikobava M. G., Dzhikidze E. K., Zadorozhnyy D. V., Kebu T. I., Arshba I. M., Kalashnikova V. A., Agumava A. A. Filogeneticheskiy analiz mikoplazmy, vydelennoy ot makaki yavanskoй (*M. fascicularis*) [Phylogenetic analysis of the mycoplasma isolated from the Javanese macaque (*M. fascicularis*)]. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology], 2008, no. 1, pp. 23–26.
7. Sheblyakov D. A., Logunov D. Yu., Rakovskaya I. V., Shmarov M. M., Naroditskiy B. S., Gintsburg A. L. Aktivatsiya TLR-2 zavisimogo puti v kletkakh WEHI-3В mielotsitarnogo leykoza myshey privodit k podavleniyu razvitiya u nikh apoptoza i stimulyatsii progressii opukholi v usloviyakh *in vivo* [Triggering of Toll-like receptor-2 in mouse myelomonocytic leukaemia cells WEHI-3B leads to the suppression of apoptosis and promotes tumor progression *in vivo*]. Acta Naturae, 2011, vol. 3, no. 4, pp. 87–97.

8. Cole B. C., Ward J. R., Golightly-Rowland J., Graham C. E. Characterization of mycoplasmas isolated from the great apes. *Can. J. Microbiol.*, 1970, vol. 16, pp. 1331–1339.
9. Madden D. L., Hildebrandt R. J., Monif C. R. The isolation and identification of mycoplasma from *Cercopithecus aetiope*. *Lab. Animal Care*, 1970, vol. 20, pp. 467–473.
10. Muhlradt P. F. Immunomodulation of Mycoplasmas: Artifacts, Facts and Active Molecules. In “Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas”. Ed. by Sh. Razin, R. Hermann, N.Y., Springer Science & Business Media, 2002, pp. 445–472.

УДК 611.127-091.3:616.89-008.441.13
© А.Е. Лазько, А.Ф. Вовченко, 2016

14.03.00 – Медико-биологические науки

ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лазько Алексей Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 30-47-01, e-mail: radmila56@mail.ru.

Вовченко Алексей Федорович, ассистент кафедры патологической анатомии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-937-120-17-45, e-mail: vovchenkoaf@mail.ru.

Проведено исследование гистохимической активности алкогольдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, кислой и щелочной фосфатаз и неспецифических эстераз в миокарде экспериментальных животных при хронической алкогольной интоксикации. Эксперимент проведен на 50 белых нелинейных мышцах-самцах. Животных алкоголизировали в течение 3 месяцев полудобровольным методом, используя в качестве единственного источника жидкости 20 % этанол, что является оптимальным для создания модели хронического алкоголизма. Выявлено повышение активности алкогольдегидрогеназы в кардиомиоцитах. Суммарная активность сукцинатдегидрогеназы в тканях миокарда снижена по сравнению с контролем. В большей части кардиомиоцитов активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы определяли в виде линейного отложения диформазана. Повышенная гистохимическая активность щелочной фосфатазы выявлялась в стенках сосудов микроциркуляторного русла. Установлено, что в кардиомиоцитах экспериментальных животных при хронической алкогольной интоксикации возникает изменение обменных процессов, происходит нарушение клеточного метаболизма, что приводит к возникновению повреждений миокарда.

Ключевые слова: миокард, хроническая алкогольная интоксикация, гистохимическая активность, алкогольдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, кислая и щелочная фосфатаза, неспецифические эстеразы.

HISTOCHEMICAL CHANGES IN THE MYOCARDIUM WHEN EXPOSED TO CHRONIC ALCOHOLIC INTOXICATION

Laz'ko Aleksey E., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 30-47-01, e-mail: radmila56@mail.ru.

Vovchenko Aleksey F., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-937-120-17-45, e-mail: vovchenkoaf@mail.ru.

We have studied the histochemical activity of alcohol dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, acid and alkaline phosphatases and nonspecific esterases in the myocardium of experimental animals at chronic alcoholic intoxication. The experiment was carried out on 50 white non-linear male mice. The animals had been alcoholized for 3 months by a semi-voluntary method, 20 % ethanol being used as a sole source of liquid, which is optimal for creating a model of chronic alcoholism. The increased activity of alcohol dehydrogenase in cardiomyocytes was revealed. Total activity of succinate dehydrogenase in the tissues of the myocardium is reduced in comparison with the control. In most of the cardiomyocytes the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase was defined as linear deposits of diphormazane. Increased histochemical activity of alkaline phosphatase was detected in the walls of microcirculatory vessels. It was found that chronic alcoholic intoxication results in the change of metabolic processes in cardiomyocytes of the experimental animals, violation of cellular metabolism, which leads to damage of the myocardium.

Key words: *myocardium, chronic alcoholic intoxication, histochemical activity, alcohol dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, acid and alkaline phosphatase, nonspecific esterases.*

Введение. Алкоголь – токсическое вещество вызывающее наркотическую зависимость, злоупотребление которым является актуальной проблемой современного общества. Алкоголь приводит к повреждению большинства органов, способствует развитию более чем 60 различных болезней, что вносит большой вклад в заболеваемость и смертность населения [1, 5, 10]. Алкоголь занимает одно из лидирующих позиций в мире по уровню потребления, что стало серьезной проблемой для общественного здравоохранения в большинстве стран. Хроническая алкогольная интоксикация и нередко развивающаяся при ней алкогольная болезнь входят в первую десятку причин смертности населения в Российской Федерации [7].

При систематическом злоупотреблении алкоголем возникают повреждения центральной и периферической нервной системы, страдают органы желудочно-кишечного тракта, сердце и сосуды, система кровотока, почки, легкие, половые железы, гуморальный и клеточный иммунитет [2, 3, 8, 13, 17].

До 15 % больных алкоголизмом умирает в результате различных сердечно-сосудистых осложнений. У 10 % кардиологических пациентов, особенно молодого возраста, причиной внезапной смерти является алкогольное поражение сердца [11, 18, 19, 20].

В настоящее время проблеме патоморфологии органов и систем человека при остром и хроническом отравлении алкоголем посвящено большое количество работ, однако гистохимические изменения в тканях миокарда изучены далеко не полностью.

Цель: оценить особенности локализации и активности алкогольдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, кислой и щелочной фосфатаз, неспецифических эстераз в тканях миокарда экспериментальных животных на фоне хронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 50 белых половозрелых нелинейных мышах-самцах массой 18–22 г. Животных алкоголизировали в течение 3 месяцев полудобровольным методом, используя 20 % раствор этанола в воде в качестве единственного источника жидкости, что является оптимальным для создания модели хронического алкоголизма [4]. 10 таких же особей содержались в аналогичных условиях, но без воздействия алкоголя и являлись контрольными. Условия эксперимента и эвтаназия животных полностью соответствуют требованиям, изложенным в издании ВОЗ и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003.

Для гистохимического исследования изготавливали криостатные срезы из нефиксированного сердца толщиной 10 мкм. Срезы инкубировали в соответствующих субстратах. Время инкубации в каждом случае подбирали опытным путем с соблюдением линейной зависимости между длительностью инкубации и интенсивностью гистохимической реакции. Гистохимически выявляли активность следующих ферментов: алкогольдегидрогеназы (АДГ) по методу Пирса, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы по методу Нахласа, Зелигмана в модификации Гамори, сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по методу Нахласа, щелочной фосфатазы методом одновременного азосочетания по Пирсу в модификации З. Лойда [12].

Интенсивность гистохимической реакции, характеризующую внутриклеточную ферментативную активность, визуально оценивали с применением окулярной сетки Г.Г. Автандилова в 700 клетках с увеличением $\times 400$. Оценку интенсивности гистохимической реакции проводили по методу Г.А. Чекаревой и соавторов [15] в условных единицах с градацией на четыре степени: отрицательную (0), низкую (1), умеренную (2), высокую (3), очень высокую (4). Количественные результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики с определением средней арифметической (M), среднеквадратической ошибки средней арифметической (m), методом оценки значимости различий средних величин (t-критерий Стьюдента) с помощью статистической программы «Biostat». Статистически значимыми считали результаты при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Гистоэнзимохимическое исследование сердечной мышцы показало, что активность АДГ в виде гранул диформаза и у контрольных, и у опытных особей распределена по длинной оси сократительных кардиомиоцитов. По сравнению с контролем активность фермента у экспериментальных животных статистически достоверно ($p < 0,05$) повышена – с $2,46 \pm 0,14$ до $2,74 \pm 0,12$ усл. ед. Наблюдается неравномерное распределение активности АДГ в различных кардиомиоцитах. Превалируют участки с интенсивным диффузным накоплением диформаза и, соответственно, с высокой активностью АДГ сократительных кардиомиоцитов (рис. 1).

Наряду с этим значительная часть волокон имела мелкогранулярное распределение конечного продукта реакции в кардиомиоцитах с умеренной интенсивностью окраски.

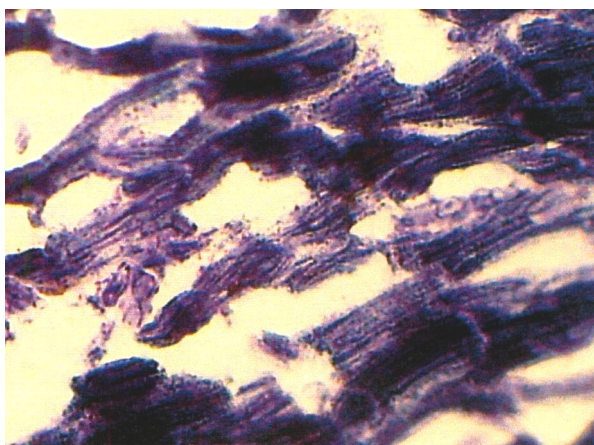


Рис. 1. Высокая активность АДГ в мышечных волокнах миокарда экспериментальных животных. Фрагментарное снижение активности фермента. Реакция Пирса. Увеличение $\times 400$

В области анастомозов и вставочных дисков АДГ имела очень низкую активность. В кардиомиоцитах, прилежащих к интрамуральным сосудам, встречались участки с отсутствием активности АДГ и наличием свободно лежащих гранул диформаза в интерстиции. В стенках интрамуральных сосудов АДГ локализовалась в эндотелиальных клетках, гладких миоцитах и перицитах.

Гистоэнзимохимическое исследование сердечной мышцы у экспериментальных животных с хронической алкогольной интоксикацией показало статистически достоверное суммарное снижение по сравнению с контрольными активности СДГ кардиомиоцитов – с $2,64 \pm 0,12$ до $1,37 \pm 0,13$ усл. ед. ($p < 0,05$). В основной части волокон наблюдается линейное распределение диформаза. В области вставочных дисков волокон и периваскулярно активность СДГ практически отсутствует. На всем протяжении волокон отмечается неравномерное распределение фермента. Имеет место наличие участков как с высокой, так и низкой активностью фермента.

В средней части мышечных волокон линейное распределение диформаза сменялось у экспериментальных животных на диффузное и мелкогранулярное, что является следствием снижения ферментативной активности. Отдельные волокна с линейным распределением диформаза имели фрагментарное строение и очаги полного отсутствия активности СДГ (рис. 2). В стенках интрамуральных сосудов активность СДГ отсутствовала.

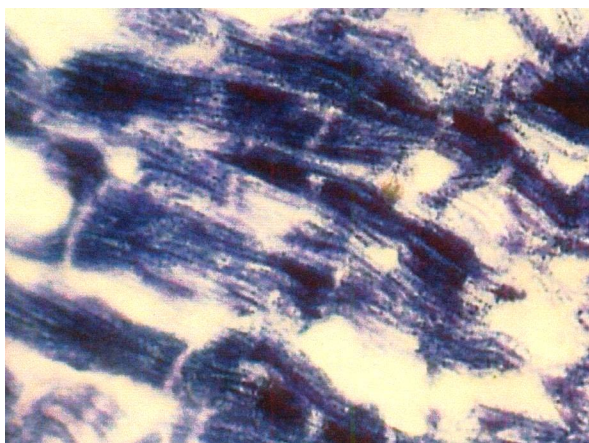


Рис. 2. Умеренная активность СДГ в кардиомиоцитах экспериментальных животных. Линейное распределение формазана. Участки со снижением и отсутствием активности фермента. Реакция Нахласа. Увеличение $\times 400$

Умеренная активность кислой фосфатазы (КФ) $1,82 \pm 0,10$ усл. ед. регистрируется в саркоплазме кардиомиоцитов экспериментальных животных по периферии ядер. В саркоплазме большей части клеток выявляется низкая активность КФ. Практически такая же картина наблюдается у контрольных животных.

Гистохимическая активность щелочной фосфатазы выявляется в стенках сосудов микроциркуляторного русла животных в виде гранул черного цвета, причем у экспериментальных животных она выражена больше. В мышечных волокнах, в стенках артерий и вен отмечается отрицательная реакция на фермент у животных обеих групп.

Неспецифические эстеразы (НЭ) в кардиомиоцитах животных, получавших алкоголь, представлены мелкими гранулами темно-коричневого азокрасителя. В основной массе этих кардиомиоцитов констатируется умеренная реакция на НЭ. В участках миоцитолитиса, обнаруживаемых у экспериментальных животных, активность НЭ отсутствует. В кардиомиоцитах с сохраненной структурой, прилегающих к очагам миоцитолитиса, наблюдается высокая активность НЭ. В стенках сосудов микроциркуляторного русла НЭ не определяются. Умеренная активность НЭ наблюдается в перипитах и участках периваскулярного склероза экспериментальных животных.

Исследование ключевого фермента пентозофосфатного цикла глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) показало статистически высокодостоверное ($p < 0,01$) повышение его активности ($2,15 \pm 0,21$ усл. ед.) в миокарде экспериментальных животных по сравнению с контролем ($1,63 \pm 0,23$ усл. ед.). В большей части кардиомиоцитов активность Г-6-ФДГ определялась в виде линейного отложения диформаза. В волокнах сократительных кардиомиоцитов животных, получавших алкоголь, с явлениями фрагментации, миоцитолитиса отмечалась низкая активность фермента, а в некоторых она отсутствовала. В гладкомышечных клетках сосудов активность Г-6-ФДГ умеренная.

Гистоэнзимохимические изменения в миокарде мышей, подвергавшихся хроническому воздействию алкоголя, характеризуются повышением активности АДГ, что усугубляет течение энергетических процессов за счет конкурирующих отношений НАД-зависимых дегидрогеназ.

Активность СДГ в миокарде животных на протяжении всего эксперимента значительно снижается. Отмечается повышение фермента, участвующего в пентозофосфатном пути образования энергии, – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Данные проявления можно трактовать как признак включения резервного механизма компенсации энергетического дефицита.

Повышение активности щелочной фосфатазы в стенках сосудов микроциркуляторного русла экспериментальных животных обусловлено активизацией транспорта масс и внутреннего газообмена этом на уровне. Изменения активности кислой фосфатазы миокарда экспериментальных животных незначительны по сравнению с интактными особями. Отмечается повышение активности этого фермента, обусловленное повреждением внутриклеточных мембран кардиомиоцитов, что согласуется с мнением А.М. Голубева [6].

Заключение. В результате хронической алкогольной интоксикации в кардиомиоцитах экспериментальных животных возникает изменение обменных процессов и происходит нарушение клеточного метаболизма. Это приводит к возникновению повреждений кардиомиоцитов и миокарда в целом, что не наблюдается у животных контрольной группы, не подвергавшихся хроническому воздействию алкоголя. Таким образом, описанные гистохимические изменения у экспериментальных животных лежат в основе развития морфологического субстрата алкогольной кардиомиопатии у них [9, 16, 14].

Список литературы

1. Ангельчева, О. И. Характеристика болевого синдрома при алкогольной полиневропатии, оценка эффективности лечения : дис. ... канд. мед. наук / О. И. Ангельчева. – М., 2005. – 166 с.
2. Ахматханова, С. М. Алкогольная энцефалопатия : современные методы лечения / С. М. Ахматханова, Ю. А. Казакова, С. М. Карпов, П. П. Шевченко // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6. – С. 22–23.
3. Богомолов, Л. В. Патоморфологические проявления различных форм алкогольной болезни / Л. В. Богомолов // Архив патологии. – 2003. – Т. 65, № 4. – С. 28–32.
4. Буров, Ю. В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю. В. Буров, Н. Н. Ведерникова. – М. : Медицина, 1985. – 240 с.
5. Гальчиков, Ю. И. Хронический алкоголизм : висцеропатология и причины смерти / Ю. И. Гальчиков // Токсикология. – 2009. – № 1. – С. 34–37.
6. Голубев, А. М. Гистохимия коронарных некрозов и токсических повреждений миокарда : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. М. Голубев. – Саратов, 1972. – 20 с.

7. Зайратьянц, О. В. Медико-демографические показатели : Россия, Москва, Санкт-Петербург. XX век и начало XXI века : справочное пособие. Таблицы и графики / О. В. Зайратьянц, Г. Б. Ковальский, М. Г. Рыбакова, Н. И. Поляно, А. Г. Юрин. – М. : Московский государственный медико-стоматологический университет, 2006. – 112 с.
8. Зейтц, Г. Алкогольная болезнь печени / Г. Зейтц // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. 11, № 4. – С. 62–63.
9. Ивашкин, В. Т. Проблемы алкогольной кардиомиопатии / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин // Врач. – 2005. – № 8. – С. 48–50.
10. Клевно, В. А. Актуальные и наиболее перспективные научные направления судебной медицины / В. А. Клевно, С. С. Абрамов, Д. В. Богомолов, В. Н. Звягин, П. Л. Иванов, А. В. Капустин, Е. М. Саломатин, Р. С. Сахаров // Судебно-медицинская экспертиза. – 2007. – Т. 50, № 1. – С. 3–8.
11. Константинов, В. В. Особенности эпидемиологии ишемической болезни сердца и факторов риска среди мужского населения в городах различных регионов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. В. Константинов. – М., 1995. – 23 с.
12. Пирс, Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Э. Пирс. – М. : Изд-во Иностранной литературы, 1962. – 944 с.
13. Хазанов, А. И. Алкогольная болезнь печени / А. И. Хазанов // Врач. – 2002. – № 10. – С. 5–6.
14. Цыпленкова, В. Г. Алкогольная кардиомиопатия и внезапная сердечная смерть : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Г. Цыпленкова. – М., 1988. – 35 с.
15. Чекарева, Г. А. К вопросу о возможности применения полуколичественного метода оценки результатов гистознимологических реакций с использованием нитро-СТ / Г. А. Чекарева, О. Д. Мишнев, В. В. Карпова, А. В. Жукоцкий // Архив патологии. – 1982. – № 4. – С. 92–93.
16. Чечко, Р. Ю. Алкогольное поражение сердца / Р. Ю. Чечко, С. В. Самоходкина, А. Г. Мрочек // Медицинские новости. – 1999. – № 4. – С. 9–13.
17. Шабанов, П. Д. Наркология : практическое руководство для врачей / П. Д. Шабанов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 560 с.
18. Шевченко, Н. М. Нарушения ритма сердца / Н. М. Шевченко, А. А. Гроссу. – М. : Контимед, 1992. – 143 с.
19. Möller, S. Cirrhotic cardiomyopathy / S. Möller, J. H. Henriksen // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53, № 6. – P. 179–190.
20. Ren, J. Mechanisms of alcoholic heart disease / J. Ren, L. E. Wold // Cardiovasc Dis. – 2008. – № 12. – P. 497–506.

References

1. Angel'cheva O. I. Kharakteristika bolevogo sindroma pri alkogol'noy polinevropatii, otsenka effektivnosti lecheniya. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Characteristics of pain in alcoholic polyneuropathy, assessment of the efficiency of treatment. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 166 p.
2. Akhmatkhanova S. M., Kazakova Yu. A., Karpov S. M., Shevchenko P. P. Alkogol'naya entsefalopatiya: sovremennye metody lecheniya [Alcoholic encephalopathy: modern methods of treatment]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in current natural sciences], 2014, no. 6, pp. 22–23.
3. Bogomolov L. V. Patomorfologicheskie proyavleniya razlichnykh form alkogol'noy bolezni [Pathomorphological manifestations of various forms of alcohol disease]. Arkhiv patologii [Archives of pathology], 2003, vol. 65, no. 4, pp. 28–32.
4. Burov Yu. V., Vedernikova N. N. Neyrokimiya i farmakologiya alkogolizma [Neurochemistry and pharmacology of alcoholism]. Moscow, Medicine, 1985, 240 p.
5. Gal'chikov Yu. I. Khronicheskiy alkogolizm: vistseropatologiya i prichiny smerti [Chronic alcoholism: visceral pathology and causes of death]. Toksikologiya [Toxicology], 2009, no. 1, pp. 34–37.
6. Golubev A. M. Gistokimiya koronarnykh nekrozov i toksicheskikh povrezhdeniy miokarda. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [The histochemistry of coronary necrosis and toxic damage of the myocardium. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Saratov, 1972, 20 p.
7. Zayrat'yants O. V., Koval'skiy G. B., Rybakova M. G., Polyanko N. I., Yurin A. G. Mediko-demograficheskie pokazateli: Rossiya, Moskva, Sankt-Peterburg. XX vek i nachalo XXI veka. Spravochnoe posobie. Tablitsy i grafiki [Medico-demographic indicators: Russia, Moscow, Saint-Petersburg. The twentieth century and early twenty-first century. A reference guide. Tables and graphs], Moscow, Moscow State University of Medicine and Dentistry, 2006, 112 p.
8. Zeyts G. Alkogol'naya bolezni' pecheni [Alcoholic liver disease]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2001, vol. 11, no. 4, pp. 62–63.
9. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Ashikhmin Ya. I. Problemy alkogol'noy kardiomiopatii [The problem of alcoholic cardiomyopathy]. Vrach [Doctor], 2005, no. 8, pp. 48–50.

10. Kleeno V. A., Abramov S. S., Bogomolov D. V., Zvyagin V. N., Ivanov P. L., Kapustin A. V., Salomatin E. M., Sakharov R. S. Aktual'nye i naibolee perspektivnye nauchnye napravleniya sudebnoy meditsiny [Most promising trends in research in the field of forensic medicine]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic medical examination], 2007, vol. 50, no. 1, pp. 3–8.
11. Konstantinov V. V. Osobennosti epidemiologii ishemicheskoy bolezni serdtsa i faktorov riska sredi muzhskogo naseleniya v gorodakh razlichnykh regionov. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Peculiarities of epidemiology of coronary heart disease and risk factors among male population in cities and towns of different regions. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 1995, 20 p.
12. Pirs E. Gistokhimiya (teoreticheskaya i prikladnaya): Perevod s angliyskogo [Histochemistry (theoretical and applied): Translation from English], Moscow, Foreign Literature Publishing House, 1962, 944 p.
13. Khazanov A. I. Alkogol'naya bolezni' pecheni [Alcoholic liver disease]. Vrach [Doctor], 2002, no. 10, pp. 5–6.
14. Tsyplenkova V. G. Alkogol'naya kardiomiopatiya i vnezapnaya serdechnaya smert'. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Alcoholic cardiomyopathy and sudden cardiac death. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 1988, 35 p.
15. Chekareva G. A., Mishnev O. D., Karpova V. V., Zhukotskiy A. V. K voprosu o vozmozhnosti primeneniya polukolichestvennogo metoda otsenki rezul'tatov gistoenzimologicheskikh reaktsiy s ispol'zovaniem nitro-ST [The possibility of use of a semi-quantitative method for evaluation of the results histoenzymatic reactions using nitro-ST]. Arkhiv patologii [Archives of pathology], 1982, no. 4, pp. 92–93.
16. Chechko R. Yu., Samokhodkina S. V., Mrochek A. G. Alkogol'noe porazhenie serdtsa [Alcohol-induced heart damage]. Meditsinskie novosti [Medical news], 1999, no. 4, pp. 9–13.
17. Shabanov P. D. Narkologiya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey [Narcology: practical guide for doctors]. Moscow, GEOTAR-Media, 2003, 560 p.
18. Shevchenko N. M., Grossu A. A. Narusheniya ritma serdtsa [Heart rhythm violations]. Moscow, Kontimed, 1992, 143 p.
19. Möller S., Henriksen J. H. Cirrhotic cardiomyopathy. J. Hepatol. 2010, vol. 53, no. 6, pp. 179–190.
20. Ren, J., Wold L.E. Mechanisms of alcoholic heart disease. Cardiovasc Dis. 2008, no. 12, pp. 497–506.

УДК 612.215.3:612.65:612.55

03.03.01 – Физиология

© Ю.В. Нестеров, А.С. Чумакова, Д.Л. Теплый, 2016

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ, КАТАЛАЗЫ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ КРЫС РАЗНОГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ТЕПЛОМ СТРЕССЕ

Нестеров Юрий Викторович, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 20а, тел.: (8512) 52-49-95, e-mail: nest.jv@mail.ru.

Чумакова Анна Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 20а, тел.: 8-917-180-16-05, e-mail: foolcketch81@mail.ru.

Теплый Давид Львович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 20а, тел.: 8-905-362-12-98, e-mail: physiology-agu@mail.ru.

Проведен сравнительный анализ активности ферментативного звена антиоксидантной системы с одновременной оценкой уровня накопления конечных и промежуточных продуктов свободнорадикального окисления в легочной ткани крыс разного постнатального возраста в условиях острого перегревания организма. Выявлены возрастные особенности в активности супероксиддисмутазы, каталазы, интенсивности образования диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов, малонового диальдегида и интенсивности перекисной модификации белков в легочной ткани 6-недельных, 5-, 12- и 30-месячных белых крыс. При тепловом напряжении показаны разнонаправленные изменения в активности каталазы и супероксиддисмутазы и различная выраженность интенсивности свободнорадикальных процессов в легочной ткани разновозрастных животных. Результаты свидетельствуют о значительной активности ферментативных антиоксидантов и стресс-реактивности легких в отношении свободнорадикальных процессов преимущественно молодых крыс.

Ключевые слова: тепловой стресс, легкие, возраст, перекисное окисление липидов, перекисная модификация белков, супероксиддисмутаза, каталаза.

CHANGES OF ACTIVITY OF SUPEROXIDE DISMUTASE, CATALASE AND LEVEL OF FREE-RADICAL PROCESSES IN PULMONARY TISSUE OF RATS OF DIFFERENT POSTNATAL AGE AT THE THERMAL STRESS

Nesterov Yuriy V., Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 52-49-95, e-mail: nest.jv@mail.ru.

Chumakova Anna S., Cand. Sci. (Biol.), Senior research associate, Laboratory of Experimental Physiology, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: 8-917-180-16-05, e-mail: foolketch81@mail.ru.

Tepliy David L., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Department, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: 8-905-362-12-98; e-mail: physiology-agu@mail.ru.

We have carried out a comparative analysis of the activity of an enzymatic link of the antioxidant system, with a simultaneous assessment of the level of accumulation of terminal and intermediate products of a free-radical oxidation in the pulmonary tissue of rats of different postnatal age in the conditions of an acute hyperthermia. We have revealed age features in the activity of superoxide dismutase, catalase, the intensity of formation of diene conjugates, hydroperoxides of lipids, malone dialdehyde and the intensity of peroxide modification of proteins in the pulmonary tissue of 6-week-old, 5-, 12- and 30-month-old white rats. At a thermal tension multidirectional changes in the activity of catalase and superoxide dismutase are demonstrated, as well as various intensity of free-radical processes in the pulmonary tissue of animals of different ages. The results show a greater enzymatic activity of antioxidants and stress reactivity of the lungs against free radical processes predominantly in young rats.

Key words: thermal stress, lungs, age, lipid peroxidation, peroxide modification of proteins, superoxide dismutase, catalase.

Введение. С точки зрения классического определения стресса как неспецифического ответа организма на любое экстремальное воздействие, острое перегревание является фактором, вызывающим тепловой стресс. На основе многочисленных исследований последнего времени достаточно полно описана общая картина изменений, происходящих в организме при гипертермии, выявлены нервные, эндокринные и метаболические механизмы нарушений функций различных систем [1, 8, 10, 20, 32]. Термические воздействия внешней среды на организм могут приводить к комплексу системных, ультраструктурных и биохимических изменений [4, 21, 28, 31].

При действии на организм экстремальных факторов среды компенсаторные реакции сопряжены с максимальным напряжением специфических и неспецифических механизмов, то есть характеризуются направленной соответствующим фактором активацией функций и проявлением стресс-реакции [17]. Наряду с этим общеизвестно, что одним из главных неспецифических звеньев патогенеза стрессорного повреждения органов и тканей является усиление интенсивности процессов свободнорадикального окисления [3, 7, 14, 25].

По-прежнему актуальным остается вопрос о стресс-реактивности дыхательной системы, которая включает в себя комплекс образований, обеспечивающих респираторную и целый ряд других функций, не имеющих прямого отношения к дыханию. В легких имеются все необходимые условия для развития окислительного стресса, к которым можно отнести непосредственный контакт с кислородом атмосферного воздуха, высокие концентрации субстрата окисления – ненасыщенных жирных кислот, присутствие альвеолярных макрофагов, продуцирующих в процессе фагоцитоза активные формы кислорода [16, 18, 33].

Легочную ткань из-за многочисленных альвеол и капиллярно-альвеолярных контактов рассматривают как одну из наиболее обширных биологических «мембран» в организме, внешняя поверхность которой постоянно и непосредственно контактирует с окружающей средой и подвергается прямому действию ее неблагоприятных факторов, в том числе изменениям температурного режима. Однако в литературе практически не представлены данные о влиянии теплового стресса на метаболические процессы в легких, в то время как высокий уровень метаболизма липидов, их состав, связанный с образованием основного элемента аэрогематического барьера (сурфактанта) и определяющий режим адаптации и устойчивости органа к действию повреждающих факторов, во многом определяют актуальность исследований состояния процессов свободнорадикального окисления

и активности системы антиоксидантной защиты легких [11, 19, 27].

Степень влияния экстремального фактора на любую систему организма зависит не только от его природы и интенсивности воздействия, но и от морфофункционального состояния самой биологической системы в момент воздействия, которое, в свою очередь, определяется стадией онтогенеза [7, 26]. Общеизвестны возрастные изменения респираторной системы, неравномерность и гетерогенность ее развития [15, 19]. Проблема стресс-реактивности дыхательной системы по-прежнему остается актуальной в связи с недостаточной изученностью возрастных особенностей метаболических функций легких, в частности, свободнорадикального баланса легочной ткани в условиях действия экстремальных факторов разного генеза.

Цель: изучить активность ферментативного звена антиоксидантной системы с одновременной оценкой уровня конечных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков легочной ткани крыс разного постнатального возраста при остром перегревании организма.

Материалы и методы исследования. Исследования проводили на белых крысах-самцах в четырех сериях опытов: 1) неполовозрелые 6-недельного возраста; 2) половозрелые 5-месячного возраста; 3) половозрелые 12-месячного возраста; 4) старые 30-месячного возраста. Животные были разделены на следующие группы: интактные (контроль) и животные, подвергавшиеся однократному действию высоких температур. Крыс содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к пище и воде, эксперименты выполнены в соответствии с «правилами выполнения работ с использованием экспериментальных животных» [22]. Тепловой стресс моделировали прогреванием животных в термостате в течение 40 мин при 40° С. Прогревание при такой температуре не приводит к обезвоживанию и гибели крыс, ректальная температура не изменяется или повышается на 0,5–1° С. Прогревание животного свыше этой температурной отметки приводит к тепловому шоку, обезвоживанию и гибели [24]. По окончании опытов крыс декапитировали под нембуталовым наркозом (в дозе 5 мг/100 г массы тела внутривенно), вскрывали грудную клетку и отпрепаровывали легкие для последующего биохимического анализа. Для подтверждения развития стресса определяли количество адреналина в крови по методу, основанному на колориметрическом определении интенсивности синего окрашивания, возникающего при взаимодействии адреналина с реактивом Фолина [29].

С целью оценки ферментативного звена антиоксидантной системы легких определяли активность супероксиддисмутазы и каталазы. Активность супероксиддисмутазы регистрировали по интенсивности ингибирования источником фермента восстановления нитросинего тетразолия. Для этого навеску ткани 40 мг гомогенизировали в 2 мл фосфатного буфера (рН 7,8) с 0,05 М этилендиаминтетрауксусной кислотой. Лизат получали, добавляя к 1 мл гомогената 300 мкл KH_2PO_4 и 0,5 мл смеси хлороформ : этанол (3 : 5). Обработку гомогената проводили в ледяной бане с последующим центрифугированием при 6 000 об/мин в течение 15 мин. Работали с супернатантом. Реакционная смесь содержит 0,3–0,2 мл лизата, 3×10^{-3} мкм фенолметасульфата, $1,25 \times 10^{-5}$ нитросинего тетразолия. В опытных и контрольных пробах реакцию запускали 0,1–0,15 мл 0,1 ммоль НАД-Н. Инкубацию вели 10 мин при 20–22° С. Оптическую плотность регистрировали при 540 нм против смеси, содержащей все компоненты, кроме НАД-Н. За единицу активности фермента принимали такое количество супероксиддисмутазы, которое, будучи добавленным к смеси, уменьшает скорость неингибированной реакции на 50 % и выражается в удельных единицах активности / 1 г белка [30].

Активность каталазы определяли по методу М.А. Корольок и соавторов (1988) [12]. Его принцип основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Для этого к 2,0 мл 0,03 % раствора перекиси водорода добавляли 0,1 мл гомогената ткани. В холостую пробу вместо гомогената добавляли 0,1 мл дистиллированной воды. В контрольную пробу вместо перекиси добавляли 2,0 мл дистиллированной воды. Пробу инкубировали 10 мин при 37° С, затем останавливали реакцию добавлением 1,0 мл 4 % раствора молибдата аммония. Центрифугировали 10 мин при 4 000 об/мин. Оптическую плотность холостой и опытной проб измеряли против контроля при длине волны 410 нм.

Для определения степени окислительной модификации белков ткани использовали методику, основанную на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином [9]. Оптическую плотность образовавшихся динитрофенилгидразонов измеряли при длине волны 540 нм. Перекисное окисление липидов в гомогенатах ткани оценивали по содержанию в ткани конечного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, которое определяли тиобарбитуровым методом [23]. Экстинцию проб измеряли на

фотоэлектроколориметре при 532 нм. Уровень образующихся гидроперекисей липидов в легочной ткани определяли по методу В.Б. Гаврилова, Б.С. Мишкорудной (1987) [6]. К 0,5 мл экстракта ткани приливали 0,5 мл воды и 1 мл 10 % раствора трихлоруксусной кислоты для осаждения белков. Пробы центрифугировали при 3 000 об/мин 10 мин. К 1 мл надосадочной жидкости добавляли 5 мл 96 % спирта и 0,1 мл концентрированной соляной кислоты. Через минуту добавляли 0,8 мл 20 % роданистого аммония. Плотность появившейся розовой окраски измеряли на фотоэлектроколориметре при длине волны 480 нм.

Диеновые конъюгаты определяли по методике И.А. Волчегорского и соавторов (1989) [5]. Липидный экстракт получали добавлением 5 мл смеси гептан-изопропиловый спирт (1 : 1) к 0,5 мл гомотрогената ткани. Экстрагирование проводили в течение 20 мин на лабораторном встряхивателе с частотой 80 колебаний в минуту. Экстинцию измеряли при длине волны 232 нм. Измерения проводили на цифровом спектрофотометре Arel PD-303 (Япония).

Все экспериментальные данные подвергали статистической обработке с вычислением средней арифметической, ее ошибки и достоверности различий по t-критерию Стьюдента [13], используя лицензионный пакет прикладных программ статистического анализа Excel-2003 (Microsoft), Statistica 6.0 (StatSoft, Russia).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ крови на содержание адреналина подтвердил развитие стресс-реакции при перегревании животных всех возрастных групп. Уровень адреналина у крыс по сравнению с контролем достоверно повысился: у 6-недельных на 29,8 % ($p < 0,05$), у 5-месячных на 15 % ($p < 0,01$), у 12-месячных на 39 % ($p < 0,001$), у 30-месячных на 42,8 % ($p < 0,001$). Как показали результаты исследования, значения исходного уровня активности легочной супероксиддисмутазы у крысят, 5- и 12-месячных половозрелых крыс составили 1,73–1,97 Ед/г, при этом максимальная активность фермента наблюдалась у годовалых животных (табл. 1). Обращает на себя внимание резкое снижение активности супероксиддисмутазы на позднем этапе онтогенеза, значение этого показателя у старых крыс на 71 и 75 % ниже по сравнению со взрослыми 5- и 12-месячными крысами, соответственно. Наряду с этим активность легочной каталазы у интактных животных значительно и достоверно снижалась с возрастом. Максимальное значение активности фермента наблюдалось у 6-недельных крысят и снижалось у 5-, 12- и 30-месячных животных на 42, 34 и 69,5 %, соответственно (табл. 1).

Однократное действие высокой температуры вызвало разнонаправленные и разновыраженные изменения ферментативного звена системы антиоксидантной защиты легких. При термическом воздействии обнаружено снижение активности супероксиддисмутазы легочной ткани у неполовозрелых и старых животных, снижение активности легочной каталазы только у 6-недельных крыс (табл. 1).

Таблица 1

Влияние теплового стресса на активность легочной супероксиддисмутазы и каталазы у крыс разных возрастных групп

Возраст крыс		Показатели			
		Супероксиддисмутаза, Ед/г	p	Каталаза, мкат/л	p
6 недель	Контроль	1,82 ± 0,18	< 0,01	7,22 ± 0,22 x	< 0,05
	Стресс	1,15 ± 0,16 x		6,19 ± 0,35 +	
5 месяцев	Контроль	1,73 ± 0,02	< 0,001	4,22 ± 0,26 *	< 0,001
	Стресс	0,83 ± 0,05 * x		9,66 ± 0,25 * x	
12 месяцев	Контроль	1,97 ± 0,01	< 0,001	4,11 ± 0,05 *	< 0,001
	Стресс	2,08 ± 0,01 **		6,32 ± 0,06 +	
30 месяцев	Контроль	0,50 ± 0,11 ** x	< 0,05	2,20 ± 0,12 ** x	< 0,001
	Стресс	0,13 ± 0,06 ** x		4,42 ± 0,04 ** x	

Примечание: p дано в сравнении с контрольной группой; * – $p < 0,05–0,001$ в сравнении с 6-недельными, + – $p < 0,05–0,001$ в сравнении с 5-месячными, x – $p < 0,01–0,001$ в сравнении с 12-месячными животными

Особенно выраженное стресс-индуцированное повышение активности показано для каталазы: на 130 % у 5-месячных, 53 % у годовалых и 101 % у 30-месячных животных по сравнению с контрольными значениями. Выраженная тенденция к стрессорному повышению активности супероксиддисмутазы легких наблюдалась у взрослых 12-месячных крыс (табл. 1).

Наряду с изучением стресс-индуцированных и возрастных особенностей активности ферментативных антиоксидантов проведена оценка интенсивности свободнорадикального окисления липидных и белковых компонентов легких разновозрастных крыс. В ходе эксперимента обнаружено выраженное усиление накопления в легочной ткани промежуточных и конечных продуктов перекисного

окисления липидов после воздействия высоких температур. В ряду 5-, 12- и 30-месячных животных тепловое воздействие сопровождается повышением уровня в легочной ткани гидроперекисей липидов, соответственно, на 27 % ($p < 0,001$), 40 % ($p < 0,001$) и 13 % ($p < 0,001$), диеновых конъюгатов – на 75,5 % ($p < 0,001$), 57 % ($p < 0,001$) и 71 % ($p < 0,001$). При этом у неполовозрелых 6-недельных крыс опытные значения этих показателей, напротив, снижались по сравнению с контролем на 35 % для гидроперекисей липидов ($< 0,001$), и 82,5 % для диеновых конъюгатов ($< 0,001$, рис. 1А, 2Б). Достоверное стресс-индуцированное усиление накопления малонового диальдегида было характерно для всех возрастных групп животных (рис. 1Б). Усиление скорости перекисной модификации белковых компонентов ткани легкого при действии высокой температуры также показано для всех возрастных групп, о чем свидетельствует достоверное повышение концентрации динитрофенилгидразонов на 60, 50, 31,5 и 58 %, соответственно, у 6-недельных, 5-, 12- и 30-месячных животных (рис. 2, А).

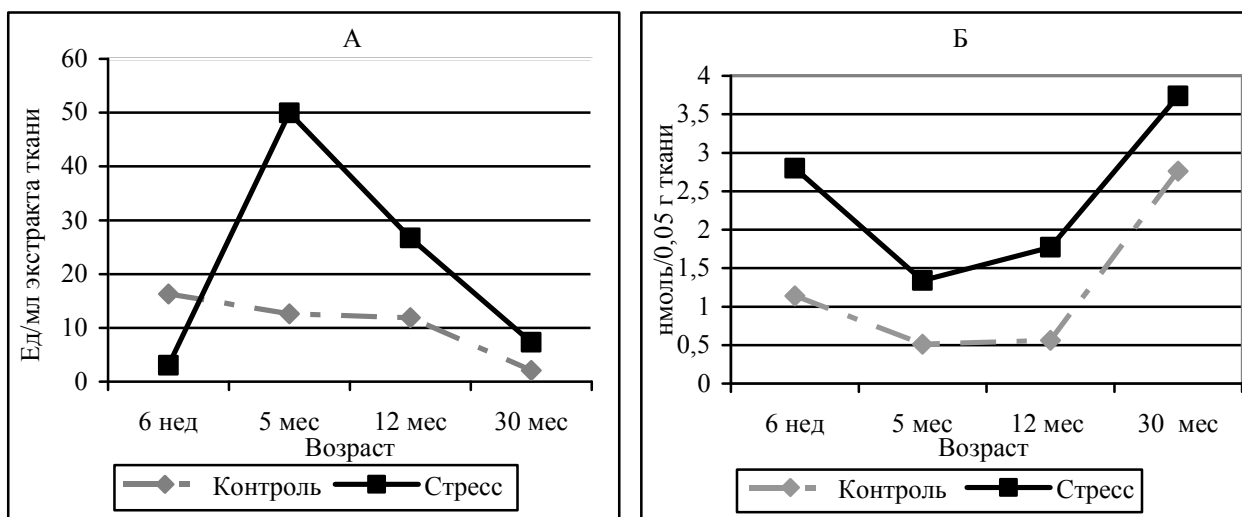


Рис. 1. Содержание диеновых конъюгатов (А) и малонового диальдегида (Б) в легочной ткани крыс разного постнатального возраста при тепловом стрессе

Обращает на себя внимание выявленный факт выраженных возрастных различий исходных значений показателей свободнорадикального окисления. В частности, уровень гидроперекисей липидов в легких старых крыс был повышен вдвое по сравнению с крысятами ($< 0,001$) и на 30 % ($< 0,001$) по сравнению со взрослыми животными (рис. 2, Б). Это же наблюдалось и в отношении уровня малонового диальдегида (рис. 1Б). В то же время скорость образования диеновых конъюгатов и динитрофенилгидразонов в легких животных контрольных групп имела выраженную тенденцию к снижению с возрастом (рис. 1А, 2А).

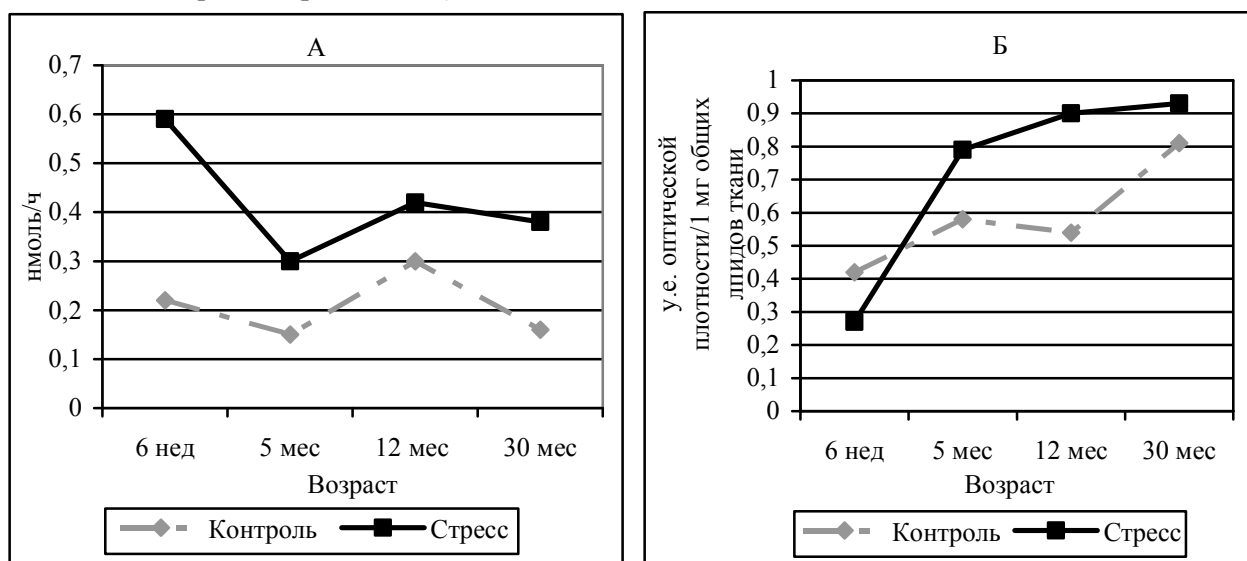


Рис. 2. Изменения уровня перекисной модификации белков (А) и гидроперекисей липидов (Б) в легочной ткани разновозрастных крыс при моделировании теплового стресса

Полученные результаты согласуются с полученными ранее данными исследований на других моделях острого стресса, а также данными других авторов [14, 18, 19]. Было выявлено снижение функциональной активности альвеолярного выстилающего комплекса, накопление в легких липопротеидов низкой плотности, мобилизация фосфолипидов и выраженное усиление липидной перекисидации у взрослых, особенно половозрелых 6-месячных крыс при остром стрессе, который сопровождается относительной стабильностью этих параметров у неполовозрелых крысят [18, 19].

Кроме того, показано, что в мозге старых крыс существенно снижена по сравнению с молодыми активность супероксиддисмутазы, тогда как уровень диеновых конъюгатов и перекисного окисления липидов не изменяются. В печени старых животных отмечено увеличение концентрации продуктов перекисного окисления белков и значительное снижение активности супероксиддисмутазы, при этом уровень диеновых конъюгатов и общая антиокислительная активность в печени с возрастом не изменяются [2, 7, 8, 19]. В сыворотке крови увеличивается содержание продуктов ПОЛ и перекисного окисления белков у взрослых и старых животных по сравнению с молодыми. При исследовании липидного обмена и антиоксидантной системы ферментов в печени при остром стрессе в возрастном аспекте обнаружены: значительное повышение ПОЛ, нарушение метаболизма липидов, падение активности супероксиддисмутазы и каталазы, снижение активности глутатионзависимых ферментов (особенно в группах старых животных) [2, 25, 26]. Адаптация к экстремальным ситуациям у предпубертатных животных обеспечивается, по-видимому, главным образом нервными механизмами регуляции, а именно – симпатической нервной системой, выполняющей «аварийные» функции и обеспечивающей в кратчайшие сроки мобилизацию резервов организма при стрессе. В то время как в более позднем онтогенезе первостепенное значение в реализации стресс-реакции на органном уровне имеют гуморальные факторы, приводящие к длительным метаболическим перестройкам, направленным на адаптацию или же, например, в случае чрезмерно сильного и длительно действующего стрессора к необратимым патологическим изменениям органов и тканей.

Заключение. Таким образом, результаты исследований демонстрируют усиление в условиях теплового стресса свободнорадикальных процессов в легочной ткани взрослых и старых крыс с одновременным угнетением активности супероксиддисмутазы и повышением каталазной активности. Легкие крысят оказываются более устойчивыми к стресс-индуцированному усилению образования промежуточных продуктов перекисного окисления липидов, в случае с уровнем диеновых конъюгатов и гидроперекисей липидов наблюдается достоверное его снижение после теплового воздействия. Повышение уровня малонового диальдегида и динитрофенилгидразонов в легких стрессированных животных всех возрастных групп сопровождается усилением активности каталазы у взрослых и старых крыс и повышением активности супероксиддисмутазы только взрослых 12-месячных животных. При этом обнаружены возрастные изменения в активности ферментативного звена антиоксидантной системы в легких интактных животных, которые заключаются в резком снижении активности супероксиддисмутазы на этапе возрастной инволюции и значительном понижении с возрастом каталазной активности. Сопоставляя эти данные с результатами изучения интенсивности свободнорадикального окисления, можно заключить, что с возрастом угнетение активности ферментативных антиоксидантов сопровождается закономерным повышением уровня образования в ткани легкого, прежде всего, гидроперекисей липидов и малонового диальдегида.

В целом, можно сделать заключение о разной направленности изменений активности супероксиддисмутазы и каталазы в легких животных разного постнатального возраста в ответ на тепловое воздействие наряду с различной выраженностью интенсивности свободнорадикальных процессов. Полученные в данном исследовании результаты дополняют известные сведения как о существенном изменении с возрастом активности свободнорадикальных процессов в организме животных, так и об органических особенностях их динамики. Проведенный анализ стресс-реактивности легких на модели термического воздействия показал ареактивность неполовозрелых, 6-недельных крыс по ряду параметров, в том числе и наиболее показательно в отношении перекисного окисления липидов, наряду со сравнительно высоким уровнем активности ферментативного звена антиоксидантной системы.

Список литературы

1. Ажаев, А. Н. Физиолого-гигиенические аспекты действия высоких и низких температур / А. Н. Ажаев // Проблемы космической биологии. – 1979. – Т. 38. – С. 125–131.

2. Анисимов, В. Н. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс / В. Н. Анисимов, А. В. Арутюнян, Т. И. Опарина // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1999. – Т. 85, № 4. – С. 502–507.
3. Барабой, В. А. Перекисное окисление и стресс / В. А. Барабой, И. И. Брехман, В. Г. Голотин, Ю. Б. Кудряшов. – СПб. : Наука, 1991. – 148 с.
4. Васильев, Н. В. Система крови и неспецифическая резистентность в экстремальных климатических условиях / Н. В. Васильев, Ю. М. Захаров, Т. И. Коляда. – Новосибирск : Наука, 1992. – 257 с.
5. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127–131.
6. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, Б. С. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1987. – № 3. – С. 33–36.
7. Гончарова, Н. Д. Стресс, старение, гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система и надежность антиоксидантной ферментной защиты / Н. Д. Гончарова, В. Ю. Маренин, Т. В. Оганян, Т. Н. Шмальный, Л. С. Богатыренко // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 4. – С. 548–554.
8. Горизонтов, П. Д. Патологическая физиология экстремальных состояний / П. Д. Горизонтов, Н. П. Сиротинин. – М. : Медицина, 1973. – 276 с.
9. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
10. Козлов, Н. Б. Гипертермия : биохимические основы патогенеза, профилактики, лечения / Н. Б. Козлов. – Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1990. – 102 с.
11. Коледова, В. В. Липидный обмен, процессы перекисного окисления липидов в сурфактанте и ткани легких при нарушении водного баланса в них : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Коледова. – М., 2000. – 26 с.
12. Королюк, М. А. Определение активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
13. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.
14. Ланкин, В. З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 7. – С. 48–61.
15. Лазько, А. Е. Структурные преобразования системы «альвеола-капилляр» на этапах постнатального онтогенеза в норме и при воздействии серосодержащих газов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Е. Лазько. – СПб., 1997. – 46 с.
16. Мотавкин, П. А. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких / П. А. Мотавкин, Б. И. Гельцер. – М. : Наука, 1998. – 280 с.
17. Надеждин, С. В. Изменения функциональной активности лейкоцитов в условиях острого перегревания организма / С. В. Надеждин, М. З. Федорова, Н. А. Павлов, Н. В. Зубарева // Научные ведомости Белгородского государственного университета, 2008. – Т. 3, № 6. – С. 5–11.
18. Нестеров, Ю. В. Онтогенетические особенности стресс-реактивности легких в отношении липидного обмена / Ю. В. Нестеров, Д. Л. Теплый // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 456–462.
19. Нестеров, Ю. В. Нереспираторные функции и стресс-реактивность легких на разных этапах постнатального онтогенеза / Ю. В. Нестеров. – Астрахань : ИД «Астраханский университет», 2013. – 167 с.
20. Новиков, В. С. Физиология экстремальных состояний / В. С. Новиков, В. В. Горанчук, Е. Б. Шустов. – СПб. : Наука, 1998. – 247 с.
21. Петрова, Т. В. Влияние гипертермии на некоторые гормональные и иммунные показатели человека / Т. В. Петрова, М. В. Васин, С. М. Разинкин, О. Г. Шаньгин // Физиология человека. – 1991. – № 3. – С. 94–97.
22. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных // Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977. – Режим доступа : <http://www.vita.org.ru/exper/order-peotrovsky.htm>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.03.2016.
23. Строев, Е. А. Практикум по биологической химии / Е. А. Строев, В. Г. Макарова. – М. : Высшая школа, 1986. – 345 с.
24. Суняйкина, О. А. Иммунометаболические эффекты, вызываемые регуляторами энергетического обмена при температурном нарушении гомеостаза : дис. ... канд. мед. наук / О. А. Суняйкина. – Курск, 2007. – 128 с.
25. Теплый, Д. Л. Нейрофизиологические эффекты витамина Е / Д. Л. Теплый. – Астрахань : Печатный Дом «Леон», 2008. – 309 с.
26. Тодоров, И. Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / И. Н. Тодоров, Г. И. Тодоров. – М. : Наука, 2003. – 480 с.
27. Федосеев, Г. Б. Значение сурфактантной системы в физиологии и патологии легких / Г. Б. Федосеев, С. С. Жихарев // Общая пульмонология. – 1989. – Т. 1. – С. 202–208.
28. Федорова, М. З. Функциональная активность и механические свойства лейкоцитов крови крыс при внешней тепловой нагрузке / М. З. Федорова, В. Н. Левин, В. Д. Горичева // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2000. – № 12. – С. 1624–1629.

29. Филиппович, Ю. Б. Практикум по общей биохимии / Ю. Б. Филиппович, Т. А. Егорова, Г. А. Севастьянова. – М. : Просвещение, 1975. – 276 с.
30. Чевари, С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
31. Armstrong, L. E. Thermal and circulatory responses during exercise : effects of hypohydration, dehydration, and water intake / L. E. Armstrong, C. M. Maresh, C. V. Gabaree // Journal of Applied Physiology. – 1997. – Vol. 82, № 4. – P. 2028–2035.
32. Horowitz, M. Matching the heart to heat-induced circulatory load : heat-acclimatory responses / M. Horowitz // News in Physiological Sciences. – 2003. – Vol. 18. – P. 215–221.
33. Rooney, S. R. Molecular and cellular processing of lung surfactant / S. R. Rooney, S. L. Young, C. R. Mendelson // The Fasseb. – 1994. – Vol. 8. – P. 957–967.

References

1. Azhaev A. N. Fiziologo-gigienicheskie aspekty deystviya vysokikh i nizkikh temperatur [Physiological and hygienic aspects of the action of high and low temperatures]. Problemy kosmicheskoy biologii [Problems of space biology], 1979, vol. 38, 264 p.
2. Anisimov V. N., Arutyunyan A. V., Oparina T. I. Vozrastnye izmeneniya aktivnosti svobodnoradikal'nykh protsessov v tkanyakh i syvorotke krovi krysa [Age-related changes in the activity of free-radical processes in rat tissues and blood serum]. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I. M. Sechenova [Sechenov Physiology Journal], 1999, vol. 5, no. 4, pp. 502–507.
3. Baraboy V. A., Brekhan I. I., Golotin V. G., Kudryashov Yu. B. Perekisnoe okislenie i stress [Peroxidation and stress]. Saint Petersburg, Nauka [Science], 1991, 148 p.
4. Vasil'ev N. V., Zakharov Yu. M., Kolyada T. I. Sistema krovi i nespetsificheskaya rezistentnost' v ekstremal'nykh klimaticheskikh usloviyakh [The system of blood and nonspecific resistance in extreme climatic conditions]. Novosibirsk, Nauka [Science], 1992, 257 p.
5. Volchegorskiy I. A., Nalimov A. G., Yarovinskiy B. G., Lifshits R. I. Sopostavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v geptan-izopropanol'nykh ekstraktakh krovi [Comparison of various approaches to the determination of the products of lipid peroxidation in heptane-isopropanol extracts of blood]. Voprosy meditsinskoj khimii [Problems of medical chemistry], 1989, vol. 35, no. 1, pp. 127–131.
6. Gavrilov V. B., Mishkorudnaya B. S. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisey lipidov v plazme krovi [Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxide in plasma]. Laboratornoe delo [Laboratory business], 1987, no. 3, pp. 33–36.
7. Goncharova N. D., Marenin V. Yu., Oganyan T. V., Shmalii T. N., Bogatyrenko L. S. Stress, starenie, gipotalamo-gipofizarno-adrenalovaya sistema i nadezhnost' antioksidantnoj fermentnoy zashchity [Stress, aging, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and reliability of antioxidant enzyme defence]. Uspekhi gerontologii [Advances in gerontology], 2008, vol. 21, no. 4, pp. 548–554.
8. Gorizontov P. D., Sirotinin N. P. Patologicheskaya fiziologiya ekstremal'nykh sostoyaniy [Pathological physiology of extreme conditions]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1973, 276 p.
9. Dubinina E. E., Burmistrov S. O., Khodov D. A., Porotov I. G. Okislitel'naya modifikatsiya belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniya [Oxidative modification of proteins of human serum, the method of its determination]. Voprosy meditsinskoj khimii [Problems of medical chemistry], 1995, vol. 41, no. 1, pp. 24–26.
10. Kozlov N. B. Gipertermiya: biokhimicheskie osnovy patogeneza, profilaktiki, lecheniya [Hyperthermia: biochemical basis of pathogenesis, prevention, treatment]. Voronezh: Publishing house of the Voronezh University, 1990, 102 p.
11. Koledova V. V. Lipidnyy obmen, protsessy perekisnogo okisleniya lipidov v surfaktante i tkani legkikh pri narushenii vodnogo balansa v nikh. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [A lipid exchange, processes of lipid peroxidation in a surfactant and the tissue of lungs at a violation of water balance in them. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2000, 26 p.
12. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G. Opredelenie aktivnosti katalazy [Determination of catalase activity]. Laboratornoe delo [Laboratory business], 1988, no. 1, pp. 16–19.
13. Lakin G. F. Biometriya [Biometrics]. Moscow, Vysshaya shkola [Higher School], 1990, 352 p.
14. Lankin V. Z., Tikhaze A. K., Belenkov Yu. N. Svobodnoradikal'nye protsessy v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyakh [Free radical processes in diseases of the cardiovascular system]. Kardiologiya [Cardiology], 2000, vol. 40, no. 7, pp. 48–61.
15. Laz'ko A. E. Strukturnye preobrazovaniya sistemy «al'veola-kapillyar» na etapakh postnatal'nogo ontogeneza v norme i pri vozdeystvii serosoderzhashchikh gazov. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Structural transformations of the “alveolar-capillary” system on the stages of postnatal ontogenesis in norm and under the influence of sulfur-containing gases. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 1997, 46 p.

16. Motavkin P. A., Gel'tser B. I. Klinicheskaya i eksperimental'naya patofiziologiya legkikh [Clinical and experimental pathophysiology of the lungs]. Moscow, Nauka [Science], 1998, 280 p.
17. Nadezhdin S. V., Fedorova M. Z., Pavlov N. A., Zubareva N. V. Izmeneniya funktsional'noy aktivnosti leykotsitov v usloviyakh ostrogo peregrevaniya organizma [Changes in the functional activity of leukocytes in acute hyperthermia]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta [Belgorod State University Scientific Bulletin], 2008, vol. 3, no. 6, pp. 5–11.
18. Nesterov Yu. V., Teplyi D. L. Ontogeneticheskie osobennosti stress-reaktivnosti legkikh v otnoshenii lipidnogo obmena [Ontogenetic particular stress-reactive of lungs in connection of lipids metabolism]. Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry], 2003, vol. 49, no. 5, pp. 456–462.
19. Nesterov Yu. V. Nerespiratornye funktsii i stress-reaktivnost' legkikh na raznykh etapakh postnatal'nogo ontogeneza [Non-respiratory functions and stress reactivity of the lungs at different stages of postnatal ontogenesis]. Astrakhan, Publishing house "Astrakhan University", 2013, 167 p.
20. Novikov V. S., Goranchuk V. V., Shustov E. B. Fiziologiya ekstremal'nykh sostoyaniy [Physiology of extreme conditions]. Saint Petersburg, Nauka [Science], 1998, 247 p.
21. Petrova T. V., Vasin M. V., Razinkin S. M., Shan'gin O. G. Vliyanie gipertermii na nekotorye gormonal'nye i immunnye pokazateli cheloveka [Effect of hyperthermia on some hormonal and immune parameters of a human]. Fiziologiya cheloveka [Human Physiology], 1991, no. 3, pp. 94–97.
22. Pravila provedeniya rabot s ispol'zovaniem eksperimental'nykh zhivotnykh [Rules of works using experimental animals] Prikaz MZ SSSR № 755 ot 12.08.1977 [The order of the Ministry of Health of the USSR № 755 from 12.08.1977]. Available at: <http://www.vita.org.ru/exper/order-peetrovsky.htm> (accessed 01 March 2016).
23. Stroev E. A., Makarova V. G. Praktikum po biologicheskoy khimii [Manual for practical work on biological chemistry]. Moscow, Vysshaya shkola [Higher School], 1986, 345 p.
24. Sunyaykina O. A. Immunometabolicheskie efekty, vyzvaemye regulyatorami energeticheskogo obmena pri temperaturnom narushenii gomeostaza. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Immune and metabolic effects caused by the regulators of energy metabolism at a temperature violation of homeostasis. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Kursk, 2007, 128 p.
25. Teplyi D. L. Neyrofiziologicheskie efekty vitamina E [Neurophysiological effects of vitamin E]. Astrakhan, The printing house "Leon", 2008, 309 p.
26. Todorov I. N., Todorov G. I. Stress, starenie i ikh biokhimicheskaya korrektsiya [Stress, aging, and their biochemical correction]. Moscow, Nauka [Science], 2003, 480 p.
27. Fedoseev G. B., Zhikharev S. S. Znachenie surfaktantnoy sistemy v fiziologii i patologii legkikh [The value of the surfactant system in the physiology and pathology of the lungs]. Obshchaya pul'monologiya [Total pulmonology], 1989, vol.1, pp. 202–208.
28. Fedorova M. Z., Levin V. N., Goricheva V. D Funktsional'naya aktivnost' i mekhanicheskie svoystva leykotsitov krovi krysa pri vneshney teplovoy nagruzke [Functional activity and mechanical properties of blood leukocytes during heating in rats]. Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I. M. Sechenova [Russian physiological journal named after I.M.Sechenov], 2000, no. 12, pp. 1624–1629.
29. Filippovich Yu. B., Egorova T. A., Sevast'yanova G. A. Praktikum po obshchey biokhimii [Manual for practical work on general biochemistry]. Moscow, Prosveshchenie [Education], 1975, 276 p.
30. Chevri C. Rol' superoksiddismutazy v okislitel'nykh protsessakh kletki i metod opredeleniya ee v biologicheskikh materialakh [Role of superoxide dismutase in oxidative processes of cells and the method of its determination in biological materials]. Laboratornoe delo [Laboratory business], 1985, no. 11, pp. 678–681.
31. Armstrong L. E., Maresh C. M., Gabaree C. V. Thermal and circulatory responses during exercise: effects of hypohydration, dehydration, and water intake. Journal of Applied Physiology, 1997, vol. 82, no. 4, pp. 2028–2035.
32. Horowitz, M. Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses. News in Physiological Sciences, 2003, vol. 18, pp. 215–221.
33. Rooney S. R., Young S. L., Mendelson C. R. Molecular and cellular processing of lung surfactant. The FASEB, 1994, vol. 8, pp. 957–967.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ*

Тарасова Людмила Геннадиевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 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 «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Кантемирова Бэла Исмаиловна, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Касимова Нина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической иммунологии и фармакотерапии, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121., тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Под наблюдением находилось 40 больных туберкулезом легких в возрасте от 19 до 64 лет ($42,8 \pm 10,6$ лет). Иммунологический статус оценивали посредством определения содержания в сыворотке крови больных концентрации IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и IL-10. Определение концентрации цитокинов осуществляли иммуноферментным методом до начала противотуберкулезной терапии, а также на ее фоне через 1, 2, 4 и 6 месяцев. Выявлено, что у пациентов с распространенными процессами в легочной ткани, имеющих сопутствующие заболевания, развивается иммунологическая недостаточность, в связи с которой у них не наблюдается ожидаемое увеличение уровня цитокинов. При фармакорезистентных формах туберкулеза уровни IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и IL-10 изначально низкие, нарастание концентрации происходит после начала специфической терапии, в отличие от лекарственно-чувствительных форм заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, цитокины, интерлейкин-10, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухолей- α , интерферон- γ .

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Tarasova Lyudmila G., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-560-08-37, e-mail: tarasova_lg@list.ru.

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

Kantemirova Bela I., Dr. Sci. (Med.), Director, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.

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

Kasimova Nina B., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Pharmacotherapy, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

* Научное исследование выполнено в рамках выполнения гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – докторов наук за проект «Разработка алгоритмов персонализированного лечения и профилактики осложнений туберкулеза органов дыхания в Астраханском регионе» МД-6325.2015.7.

We have studied 40 patients with pulmonary tuberculosis aged from 19 to 64 ($42,8 \pm 10,6$ years old). Immunological status was assessed by determining the concentrations of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β and IL-10 in the patients' blood serum. Cytokine concentrations were determined by the method of the enzyme-linked immunosorbent assay prior to anti TB therapy, and 1, 2, 4 and 6 months later on its background. It was revealed that patients with disseminated processes in the lung tissue and having concomitant diseases develop immunological deficiency, which prevented them from the expected increase in cytokine levels. In drug-resistant forms of tuberculosis the levels of IFN- γ , TNF- α , IL-1 β and IL-10 were initially low, the increase in the concentration occurring after the start of a specific therapy, as opposed to drug-sensitive forms of the disease.

Key words: *tuberculosis, cytokines, interleukin-10, interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , interferon- γ .*

Введение. Цитокины – группа полипептидных медиаторов с молекулярной массой от 8 до 80 кДа. Они участвуют в дифференцировке предшественников клеток иммунной системы, распознавании антигена, клеточной активации и пролиферации, экспрессии молекул адгезии и острофазового ответа [3]. Известно, что повышенная продукция трансформирующего ростового фактора- β (TGF- β) и интерлейкина-10 (IL-10) Т-клетками и моноцитами и/или макрофагами вызывает снижение антигенспецифического иммунного ответа вследствие смещения баланса в сторону Th2-хелперов. Подавляя продукцию Т-лимфоцитов, данные цитокины индуцируют стойкую анергию антигенспецифических CD4+ -клеток и нейтрофилов. Интерлейкин-8 (IL-8) и IL-10 оказывают супрессорное воздействие на макрофаги [7]. Кроме того, они могут выступать и антагонистами по отношению друг к другу, например, при увеличении концентрации фактора некроза опухолей- α (TNF- α) происходит образование интерлейкина-6 (IL-6), который может угнетать образование этого цитокина [1, 9]. Интерферон- α (IFN- α) подавляет продукцию интерлейкина-1 β (IL-1 β) и индуцирует выработку IL-10, который снижает содержание IL-1 β . IFN- α также стимулирует образование IFN- γ , который, в свою очередь, подавляет продукцию IL-1 β [12]. IFN- γ увеличивает секрецию TNF- α макрофагами, а IL-10, напротив, снижает в них содержание TNF- α [13].

TNF- α продуцируется моноцитами, макрофагами, лимфоцитами и гранулоцитами. Индукторами данного цитокина являются компоненты микроорганизмов, например, бактериальные липополисахариды. TNF- α является медиатором как деструкции ткани, так и ее регенерации в связи с его способностью индуцировать пролиферацию фибробластов и депозицию коллагена. IFN- γ играет важную роль в развитии Т-клеточного иммунитета, снижение его продукции при бактериальных инфекциях препятствует элиминации возбудителя из организма и способствует прогрессированию заболевания [10]. IL-1 β стимулирует хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки и бактерицидную активность [10]. IL-10 обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим действием, ингибирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , INF- γ и т.д.). Повышение уровня провоспалительных и снижение продукции противовоспалительных цитокинов отражает склонность к хронизации воспалительного процесса [10].

Наиболее высокий уровень TNF- α характерен для тяжелого течения туберкулеза, независимо от конкретного штамма микобактерий туберкулеза (МБТ) [15, 18]. Снижение изначально повышенного уровня IFN- γ , TNF- α и IL-8 при фармакорезистентном туберкулезе наступает позднее и не так резко, как при лекарственно-чувствительной форме [11].

Наиболее значимыми факторами для развития рецидива туберкулеза в мире считаются: неполноценная специфическая терапия, лекарственная устойчивость МБТ и длительно сохраняющаяся деструкция легочной ткани. Роль таких факторов, как социальные условия (бездомность, тяжелые условия труда), сопутствующие заболевания легких, неблагоприятные экологические факторы, комбинация противотуберкулезных препаратов (ПТП), используемых для лечения больных, остается спорной [6, 8, 14, 16, 17]. Для туберкулеза легких, вызванного штаммами МБТ, не обладающими лекарственной устойчивостью к ПТП, характерно истощение иммунной системы, формирующееся в процессе развития заболевания за счет реакции иммунокомпетентных клеток в ответ на внедрение возбудителя. Для фармакорезистентного туберкулеза свойственна исходная иммунологическая толерантность, индуцированная возбудителем, с сохранением резерва реактивности клеток иммунной системы [5].

Цель: изучить цитокиновый профиль у больных туберкулезом легких в процессе специфической терапии.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением были 40 больных туберкулезом легких, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» (ГБУЗ ОКПТД) г. Астрахани, в возрасте от 19 до 64 лет ($42,8 \pm 10,6$ лет). Критериями

включения в исследование являлось выявление у пациентов активного туберкулеза легких. Официально неработающими, трудоспособного возраста являлись 22 (55 %) пациента, пенсионерами – 3 (7,5 %) человека, инвалидами II или III группы – 11 (27,5 %) пациентов. Преобладали сельские жители – 27 (67,5 %) человек. Контакт с больными туберкулезом установлен в 10 (25 %) случаях. Проживали в неблагоприятных жилищно-бытовых условиях 13 (32,5 %) человек. Табакокурение отмечено в 31 (77,5 %) случае. Выявлено по обращаемости 26 (65 %) человек, флюорографически – 14 (35 %) пациентов.

По поводу контакта, активного или неактивного туберкулеза на учете у фтизиатра находились 11 (27,5 %) пациентов, в 5 (12,5 %) случаях был отрыв от лечения. Рецидив процесса констатирован у 9 (22,5 %) больных.

Среди клинических форм туберкулеза легких были установлены: инфильтративный туберкулез легких (21 (52,5 %) человек), диссеминированный туберкулез легких (12 (30 %) пациентов), фибринозно-кавернозный туберкулез легких (5 (12,5 %) больных), очаговый туберкулез легких (1 (2,5 %) случай), кавернозный туберкулез легких (1 (2,5 %) пациент). Фаза распада выявлена в 33 (82,5 %) случаях, тубинтоксикация – у 4 (10 %) больных, кахексия у 5 (12,5 %) пациентов. Процесс осложнился экссудативным плевритом в 2 (5 %) случаях, спонтанным пневмотораксом в 1 (2,5 %) случае.

Иммунологический статус оценивали посредством определения содержания в сыворотке крови больных IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-10 (ИФА, «Вектор-Бест», Россия) до начала противотуберкулезной терапии, а также на ее фоне через 1, 2, 4 и 6 месяцев от момента поступления в стационар.

Статистическая обработка результатов произведена при помощи программы «Microsoft Excel 2010» с использованием пакета статистического анализа данных. Описание количественных признаков при нормальном или близком к нормальному распределению представлено в виде $M \pm m$, где M – выборочная средняя величина, m – ошибка средней арифметической. Зависимость между несколькими признаками выявляли с помощью метода корреляционного анализа. Выполнялась статистическая проверка выдвинутых гипотез с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза $p = 98,75 \%$ и более ($p < 0,0125$). Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести констатировано у 23 (57,5 %) человек, удовлетворительное – у 17 (42,5 %) пациентов. Предъявляли жалобы на слабость 32 (80 %) пациента, субфебрильную температуру – 5 (12,5 %) больных, фебрильную температуру – 11 (27,5 %) человек, кашель – 27 (67,5 %) пациентов, выделение мокроты – 24 (60 %) больных, кровохарканье – 1 (2,5%) больной.

Одышка была установлена у 17 (42,5 %) больных, в том числе в покое – у 2 (11,8 %) пациентов. При аускультации жесткое дыхание выслушивалось в 4 (10 %) случаях, ослабленное – в 25 (62,5 %) наблюдениях, влажные хрипы – в 16 (40 %) эпизодах, сухие хрипы – в 3 (7,5 %) случаях.

По данным спирометрии отклонения от нормы зафиксированы в 25 (62,5 %) случаев. Легкие нарушения по рестриктивному типу отмечались – у 3 (7,5 %) больных, умеренные – у 6 (15 %) пациентов, выраженные – у 3 (7,5 %) человек, умеренные нарушения по обструктивному типу – у 5 (12,5 %) пациентов, выраженные – у 2 (5 %) больных, умеренные нарушения смешанного типа – у 3 (7,5 %) человек и выраженные – у 3 (7,5 %) пациентов.

Индекс массы (ИМ) тела в среднем составлял $20,2 \pm 2,6$. В 15 (37,7 %) случаев зафиксирован дефицит веса, в том числе в 5 (12,5 %) выраженный, то есть ИМ $< 16,00$.

У 31 (77,5 %) больных туберкулезом имелась сопутствующая патология в виде хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, глаз, лор-органов, нервной, опорно-двигательной и мочеполовой систем (табл.).

Применение препарата «Диаскинтест» показало следующие результаты: отрицательный – 17 (51,5 %) человек, положительный – 11 (33,3 %) пациентов, гиперергический – 5 (15,2 %) случаев.

В данном исследовании у 70,6 % пациентов с отрицательным результатом Диаскинтеста в качестве сопутствующих заболеваний фигурировали алкоголизм, наркомания, хроническая патология желудочно-кишечного тракта. Причем, как правило, отмечалось сочетание этих заболеваний на фоне дефицита веса, вплоть до кахексии. Это соответствует литературным данным о том, что у больных туберкулезом с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса и/или сопутствующими заболеваниями (ВИЧ и др.), кожная чувствительность к препарату «Диаскинтест», как и к туберкулину, может отсутствовать [2].

Сопутствующая патология у больных туберкулезом легких

Сопутствующая патология	абс.	%
Алкоголизм	3	7,5
Наркомания	2	5
Сахарный диабет	1	2,5
Цирроз печени	1	2,5
Хронический панкреатит	7	17,5
Жировая дистрофия печени, гепатоз	9	22,5
Хронический гепатит	8	20
Хронический холецистит	13	32,5
Хронический гастродуоденит	4	10
Злокачественное новообразование	3	7,5
Мочекаменная болезнь	2	5
Хронический пиелонефрит	3	7,5
Ангиопатия сетчатки	4	10
Катаракта	5	12,5
Глаукома	1	2,5
Мезотимпанит	2	5
Нейросенсорная тугоухость	4	10
Энцефалопатия	3	7,5
Эпилепсия	2	5
Токсическая полинейропатия	1	2,5
Остеохондроз	2	5

Примечание: абс. – абсолютные значения

Бронхоскопия позволила выявить патологию бронхов в 63,6 % случаев. Катаральный эндобронхит диагностирован у 16 (40 %) пациентов, туберкулез бронхов – у 3 (7,5 %) больных, посттуберкулезный стеноз бронхов в 2 (5 %) случаях. В общеклиническом анализе крови лейкоцитоз был установлен у 21 (52,5 %) больного, ускоренное СОЭ – у 26 (65 %) пациентов, анемия – у 9 (22,5 %) человек.

По площади поражения легочной ткани пациенты распределились следующим образом: 1–2 сегмента – 6 (15 %) человек, 3–4 сегмента – 15 (37,5 %) пациентов, 5 и более сегментов – 19 (47,5 %) больных. Деструкция легких выявлена в 33 (82,5 %) случаях, бактериовыделение – у 39 (97,5 %) человек.

Лекарственная устойчивость к ПТП была констатирована в 15 (37,5 %) случаях. Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) была определена у 27,5 % пациентов, широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) в 6 (15 %) случаях, на долю монорезистентных и полирезистентных штаммов МБТ пришлось по 4 (10 %) случаев. В свою очередь, чувствительность к МБТ была сохранена у 8 (20 %) больных и у 7 (17,5 %) больных не было выявлено роста культуры МБТ. При микроскопии по Циль-Нильсену кислотоустойчивые МБТ обнаружены у 29 (72,5 %) обследованных, в том числе массивное бактериовыделение (++++) зафиксировано в 15 (37,5 %) случаев.

В качестве контрольных значений концентрации цитокинов использованы данные ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Так, при обследовании 120 здоровых доноров в возрасте от 20 до 50 лет, концентрация IFN- γ не превышала 15 пг/мл (средняя величина нормы – 2 пг/мл); у 196 здоровых доноров концентрация TNF- α определялась в диапазоне 0–6 пг/мл (средняя величина нормы – 5 пг/мл); при обследовании 68 здоровых доноров содержание IL-1 β было в диапазоне 0–11 пг/мл (средняя величина нормы – 1,6 пг/мл). У 105 из 110 здоровых доноров концентрация IL-10 была 0–20 пг/мл (средняя величина нормы – 5 пг/мл).

До начала противотуберкулезной терапии содержание IL-10 у больных туберкулезом легких составило $2,74 \pm 0,53$ пг/мл, IL-1 β – $0,6 \pm 0,1$ пг/мл, TNF- α не определялся (0). IFN- γ колебался в пределах от 0 до 25,4 пг/мл ($8,46 \pm 2,09$ пг/мл). У 61,4 % больных туберкулезом IFN- γ оставался в пределах нормы (рис. 1–2).

Через 1 месяц специфической терапии концентрация IL-10 несколько увеличивалась, достигая своих максимальных значений – $3,15 \pm 0,66$ пг/мл, в динамике постепенно убывая к 6 месяцам лечения. Уровень IFN- γ также постепенно снижался (рис. 1). Что касается IL-1 β и TNF- α , то наблюдалось некоторое увеличение их концентрации на 4 месяце противотуберкулезной терапии (рис. 2).

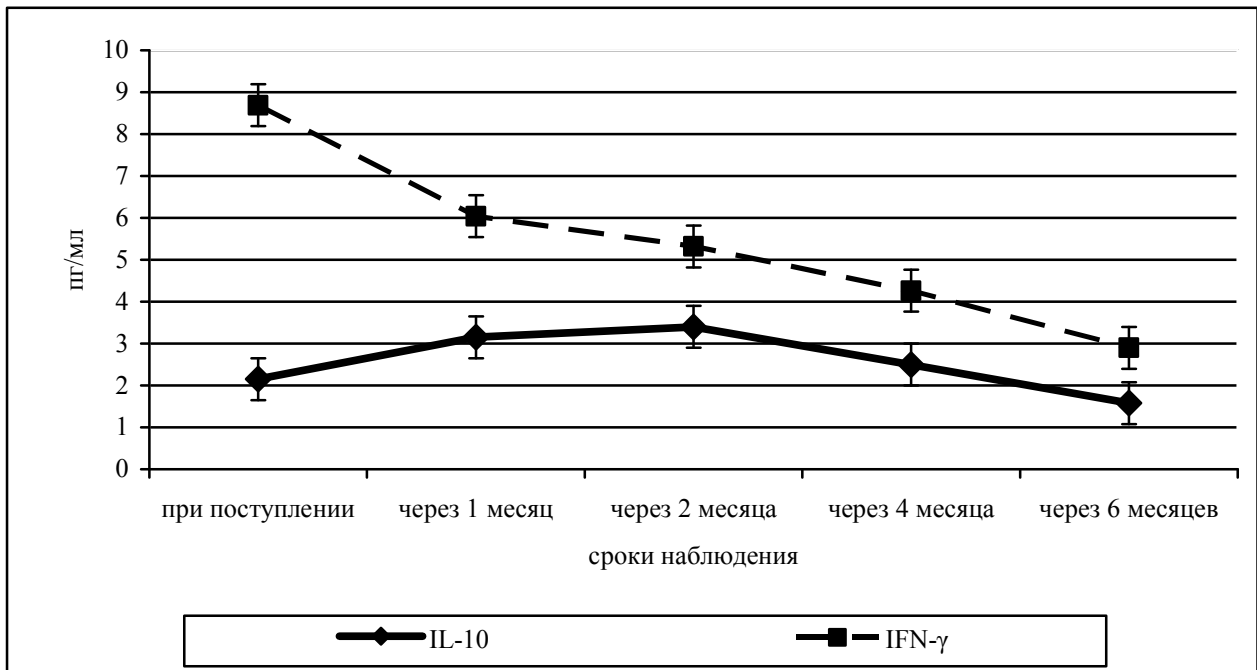


Рис. 1. Динамика концентрации IL-10 и IFN- γ у больных туберкулезом в процессе специфической терапии

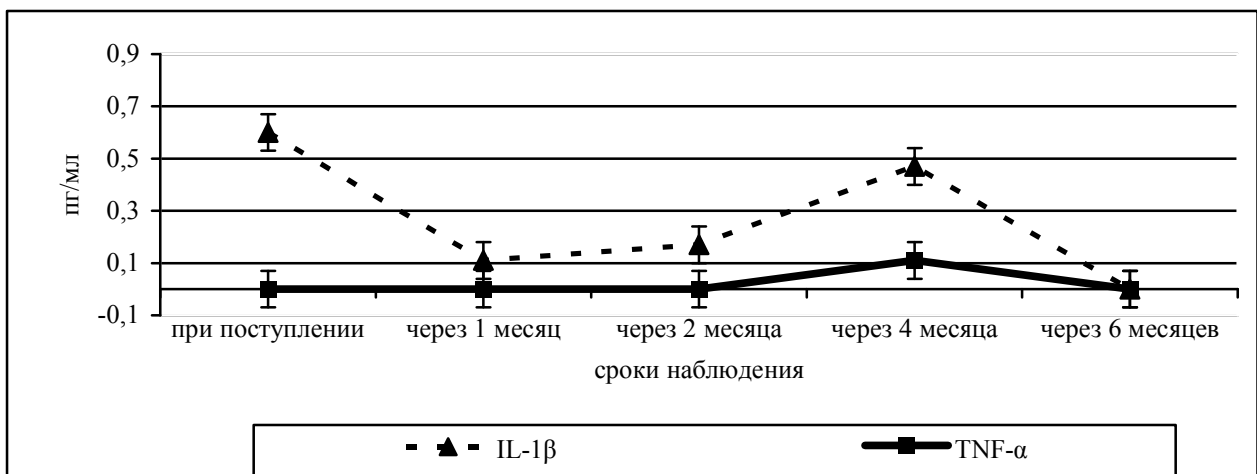


Рис. 2. Динамика концентрации IL-1 β и TNF- α у больных туберкулезом в процессе специфической терапии

А.Л. Поспелов с соавторами указывают, что у больных туберкулезом легких детей независимо от сроков лечения отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-1 β и TNF- α) [4]. К 6 месяцу эффективной терапии уровень IFN- γ , IL-1 β и IL-10 снижается, а TNF- α – возрастает, причем наиболее значимы изменения содержания IFN- γ [4]. Результаты представленного исследования столь принципиально отличаются от итогов работы А.Л. Поспелова с соавторами в связи с тем, что здесь изучен цитокиновый профиль у взрослых пациентов, в подавляющем большинстве имеющих отягощенный анамнез (множество сопутствующих заболеваний, распространенные процессы в легочной ткани, выраженный дефицит массы тела и т.д.), что способствовало развитию у них иммунологической недостаточности, которая и проявлялась в относительно невысоком уровне цитокинемии.

Кроме того, в данном исследовании отмечена обратная зависимость между содержанием IFN- γ и IL-10 ($r = -0,9$) в интенсивной фазе специфической терапии больных туберкулезом (от момента ее начала до 2 месяцев лечения), которая далее переходит в выраженную прямую корреляцию ($r = 0,9$).

Так, до начала специфической терапии зафиксированы максимально высокие значения концентрации IFN- γ , которые постепенно снижались к 6 месяцу лечения. Содержание IL-10, вначале невысокое, максимально возросло на 1–2 месяце терапии, а затем уменьшалось (рис. 1). Так как $U_{кр} > u_{эмп}$ ($55 > 42$) – отвергаем нулевую гипотезу; различия в уровнях выборок можно считать существенными.

Выявлена корреляция между концентрацией IL-1 β и IFN- γ при лекарственно-чувствительных и фармакорезистентных формах туберкулеза ($r = -0,5$ и $r = -0,6$, соответственно). То есть при лекарственно-чувствительных формах (ЛЧ-формах) оба показателя постепенно уменьшались, а при лекарственно-устойчивых формах (ЛУ-формах) IL-1 β несколько возрос, а IFN- γ , напротив, снижился (рис. 3, 4).

Установлено, что при туберкулезе, вызванном лекарственно-устойчивыми штаммами МБТ, уровень IFN- γ , TNF- α IL-1 β и IL-10 изначально низкий, его увеличение наблюдается после начала специфической терапии, в отличие от туберкулеза, развившегося у больных с лекарственно-чувствительными штаммами МБТ (рис. 3–6).

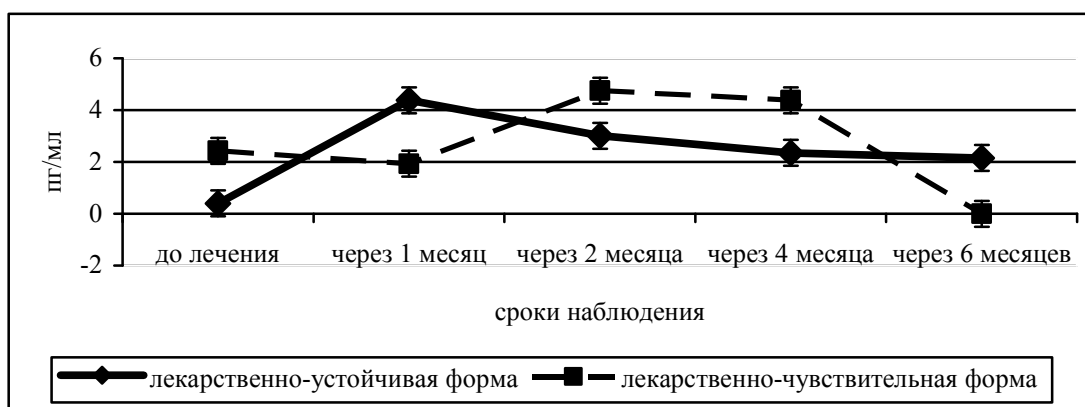


Рис. 3. Динамика концентрации IL-10 у больных туберкулезом с лекарственно-чувствительными и лекарственно-устойчивыми формами МБТ

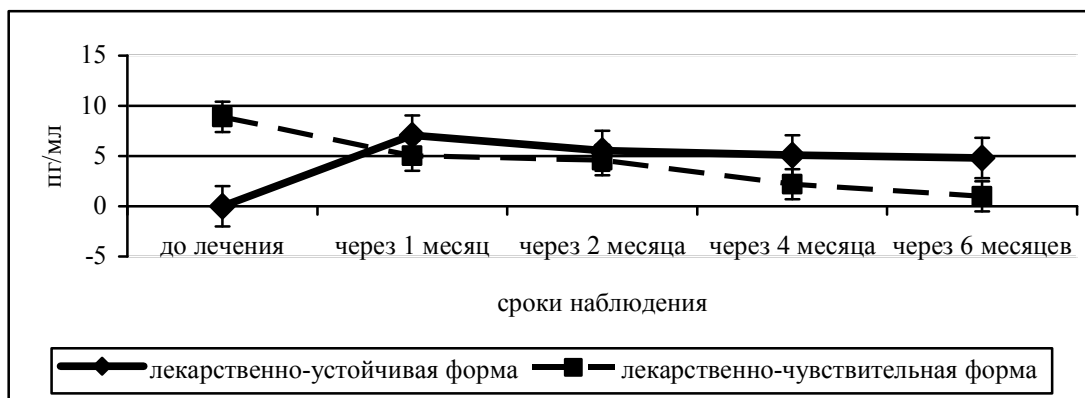


Рис. 4. Динамика концентрации IFN- γ у больных туберкулезом с лекарственно-чувствительными и лекарственно-устойчивыми формами МБТ

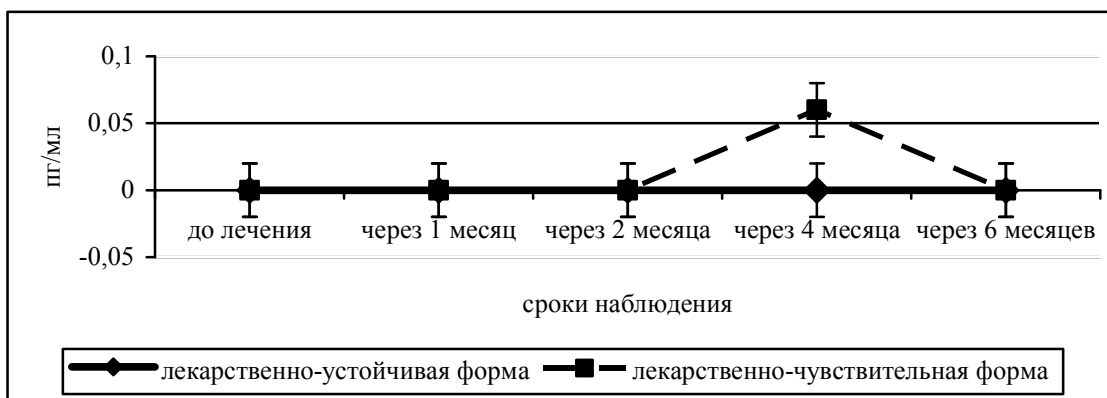


Рис. 5. Динамика концентрации TNF-α у больных туберкулезом с лекарственно-чувствительными и лекарственно-устойчивыми формами МБТ

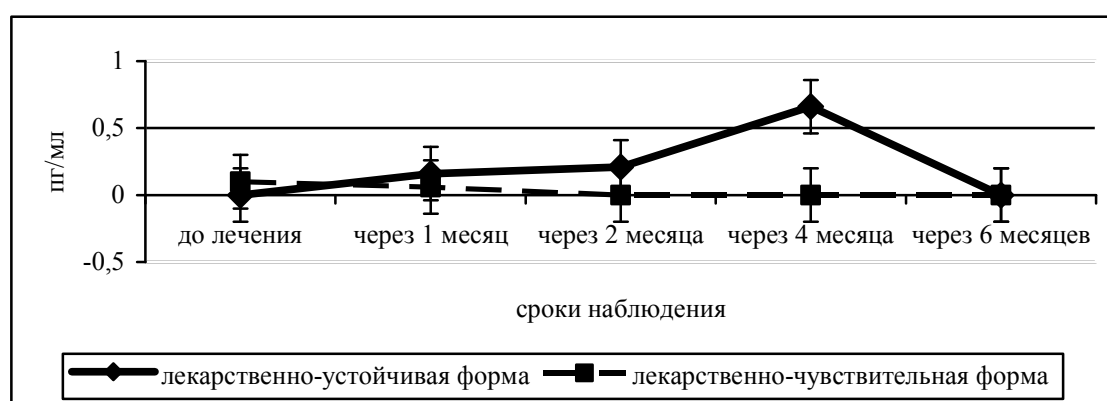


Рис. 6. Динамика концентрации IL-1β у больных туберкулезом с лекарственно-чувствительными и лекарственно-устойчивыми формами МБТ

При ЛУ-формах туберкулеза максимально высокая концентрация IFN-γ и IL-10 наблюдается через 1 месяц от начала терапии, TNF-α и IL-1β – через 4 месяца. Возможно, это связано с тем, что ЛУ-штаммы МБТ подавляют адекватный иммунный ответ у больных туберкулезом.

Заключение. У взрослых пациентов с распространенными процессами в легочной ткани, имеющих сопутствующие заболевания, развивается иммунологическая недостаточность, в связи с чем у них не наблюдалось ожидаемого увеличения уровня цитокинов. Существует обратная корреляция между содержанием IFN-γ и IL-10 ($r = -0,9$; $p < 0,05$) в интенсивной фазе и прямая ($r = 0,9$) – в фазе продолжения специфической терапии больных туберкулезом.

Выявлена обратная корреляция между концентрацией IL-1β и IFN-γ при лекарственно-чувствительных и фармакорезистентных формах туберкулеза ($r = -0,5$ и $r = -0,6$, соответственно). При лекарственно-устойчивых формах туберкулеза уровень IFN-γ, TNF-α IL-1β и IL-10 изначально низкий, его нарастание происходит после начала специфической терапии, в отличие от лекарственно-чувствительных форм заболевания, а снижение происходит дольше, чем при лекарственно-чувствительных формах.

Список литературы

1. Ковальчук, Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.
2. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. М. А. Пальцева. – М. : Медицина, 2010. – 176 с.
3. Полунина, О. С. Иммуно-воспалительная активация у больных бронхиальной астмой / О. С. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, И. Н. Полунин, Н. Ю. Перова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 72–78.

4. Поспелов, А. Л. Уровень синтеза IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и IL-10 на разных этапах лечения туберкулеза у детей и подростков / А. Л. Поспелов, М. М. Авербах, М. Ф. Губкина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 8. – С. 36–40.
5. Серебрякова, В. А. Модулирующее влияние изониазида и рифампицина на секрецию цитокинов *in vitro* при туберкулезе легких / В. А. Серебрякова, О. А. Васильева, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, О. В. Воронкова, А. К. Стрелис, Т. Е. Будкина, Р. Р. Хасанова, И. О. Наследникова, Е. Г. Чурина, А. Е. Колосова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – Т. 86, № 7. – С. 58–64.
6. Стрельцова, Е. Н. Влияние неблагоприятных экологических факторов на органы дыхания / Е. Н. Стрельцова // Туберкулез и болезни легких. – 2007. – Т. 84, № 3. – С. 3–7.
7. Тюлькова, Т. Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции / Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев, Э. А. Кашуба // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – Т. 85, № 11. – С. 48–55.
8. Чабанова, О. Н. / Эпидемиологические и медико-социальные проблемы туберкулеза / О. Н. Чабанова, Е. Н. Стрельцова, А. Г. Сердюков. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2010. – 135 с.
9. Черноусова, Л. Н. Уровень цитокинов при инфицировании *ex vivo* макрофагов мыши микобактериями туберкулезного комплекса / Л. Н. Черноусова, Т. Г. Смирнова, С. Н. Андреевская, Е. Г. Афанасьева, А. В. Тимофеев // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – Т. 86, № 8. – С. 46–48.
10. Шахгиреева, М. Р. Динамика продукции цитокинов при затяжном и хроническом кашле у детей / М. Р. Шахгиреева, О. А. Башкина, Д. Ф. Сергиенко, Е. В. Красилова, Н. А. Белопасова, А. А. Антонова // International Journal on Immunorehabilitation. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 121b.
11. Шкарин, А. В. Уровень цитокинов в плазме крови у больных активным инфильтративным туберкулезом легких / А. В. Шкарин, С. С. Белоусов, О. А. Аникина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – Т. 85, № 8. – С. 34–38.
12. Ma, J. Tuberculosis antigen-induced expression of IFN- α in tuberculosis patients inhibits production of IL-1 β / J. Ma, B. Yang, S. Yu, Y. Zhang, X. Zhang, S. Lao, X. Chen, B. Li, C. Wu // FASEB J. – 2014. – Vol. 28, № 7. – P. 3238–3248.
13. Quiding-Järbrink, M. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection / M. Quiding-Järbrink, D. A. Smith, G. J. Bancroft // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69, № 9. – P. 5661–5670.
14. 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.
15. Sakamoto, K. Mycobacterial trehalosedimycolate reprograms macrophage global gene expression and activates matrix metalloproteinases / K. Sakamoto, M. J. Kim, E. R. Rhoades, R. E. Allavena, S. Ehrt, H. C. Wainwright, D. G. Russell, K. H. Rohde // Infect. Immun. – 2013. – Vol. 81, № 3. – P. 764–776.
16. Schioli, C. Recurrent tuberculosis: relapse or reinfection? / C. Schioli, F. Franzetti // Infez. Med. – 2013. – Vol. 21, № 4. – P. 251–260.
17. 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.
18. Yorsangsukkamol, J. Apoptosis, production of MMP9, VEGF, TNF-alpha and intracellular growth of M. tuberculosis for different genotypes and different pks5/1 genes / J. Yorsangsukkamol, A. Chairasert, T. Palaga, T. Prammananan, K. Faksri, P. Palittapongarnpim, N. Prayoonwivat // Asian Pac. J. Allergy Immunol. – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 240–251.

References

1. Koval'chuk L. V., Gankovskaya L. V., Meshkova R. Ya. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya s osnovami obshchey immunologii [Clinical Immunology and Allergology with the basics of Immunology]. Moscow, GEOTAR Media, 2012, 640 p.
2. Kozhnaya proba s preparatom «DIASKINTEST» – novye vozmozhnosti identifikatsii tuberkuleznoy infektsii [Skin testing with the preparation “Diaskintest” – new opportunities for identifying a TB infection]. Ed. by M. A. Pal'tsev, Moscow, Meditsina [Medicine], 2010, 176 p.
3. Polunina O. S., Voronina L. P., Sevost'yanova I. V., Polunin I. N., Perova N. Y. Immuno-vospalitel'naya aktivatsiya u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [The immune-inflammatory mobilization in patients with bronchial asthma]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2014, vol. 9, no. 1, pp. 72–78.
4. Pospelov A. L., Averbakh M. M., Gubkina M. F. Uroven' sinteza IFN- γ , TNF- α , IL-1 β i IL-10 na raznykh etapakh lecheniya tuberkuleza u detey i podrostkov [The level of IFN-g, TNF-a, IL-1b, and IL-10 synthesis at different stages of treatment for tuberculosis in children and adolescents]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases], 2011, vol. 88, no. 8, pp. 36–40.

5. Serebryakova V. A., Vasil'eva O. A., Urazova O. I., Novitskiy V. V., Voronkova O. V., Strelis A. K., Budkina T. E., Xasanova P. P., Naslednikova I. O., Churina E. G., Kolosova A. E. Moduliruyushchee vliyaniye izoni-azida i rifampitsina na sekretsiyu tsitokinov in vitro pri tuberkuleze legkikh [The modulatory effect of isoniazid and rifampicin on in vitro cytokine secretion in pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh. [Tuberculosis and Lung Diseases]*, 2009, vol. 86, no. 7, pp. 58–64.
6. Strel'tsova E. N. Vliyaniye neblagopriyatnykh ekologicheskikh faktorov na organy dykhaniya [The impact of environmental factors on the respiratory system]. *Tuberkulez i bolezni legkikh. [Tuberculosis and Lung Diseases]*, 2007, vol. 84, no. 3, pp. 3–7.
7. Tyul'kova T. E., Chugaev Yu. P., Kashuba E. A. Osobennosti funktsionirovaniya immunnoy sistemy pri tuberkuleznoy infektsii [Features of the functioning of the immune system in TB infection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh. [Tuberculosis and Lung Diseases]*, 2008, vol. 85, no. 11, pp. 48–55.
8. Chabanova O. N., Strel'tsova E. N., Serdyukov A. G. / Epidemiologicheskie i mediko-sotsial'nye problemy tuberkuleza [Epidemiologic and medico-social problems of tuberculosis]. Astrakhan, "Astrakhan State Medical Academy", 2010, 135 p.
9. Chernousova L. N., Smirnova T. G., Andreevskaya S. N., Afanas'eva E. G., Timofeev A. V. Uroven' tsitokinov pri infitsirovanii ex vivo makrofagov myshi mikobakteriyami tuberkuleznogo kompleksa [The level of cytokines in the ex vivo infection of murine macrophages with Mycobacterium tuberculosis complex]. *Tuberkulez i bolezni legkikh. [Tuberculosis and Lung Diseases]*, 2009, vol. 86, no. 8, pp. 46–48.
10. Shakhgireeva M. R., Bashkina O. A., Sergienko D. F., Krasilova E. V., Belopasova N. A., Antonova A. A. Dinamika produktsii tsitokinov pri zatyazhnom i khronicheskom kashle u detey [The dynamics of cytokine production in a protracted and chronic cough in children]. *International Journal on Immunorehabilitation*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 121b.
11. Shkarin A. V., Belousov S. S., Anikina O. A. Uroven' tsitokinov v plazme krovi u bol'nykh aktivnym infil'trativnym tuberkulezom legkikh [Cytokine levels in the blood plasma of patients with active infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh. [Tuberculosis and Lung Diseases]*, 2008, vol. 85, no. 8, pp. 34–38.
12. Ma J., Yang B., Yu S., Zhang Y., Zhang X., Lao S., Chen X., Li B., Wu C. Tuberculosis antigen-induced expression of IFN- α in tuberculosis patients inhibits production of IL-1 β . *FASEB J.*, 2014, vol. 28, no. 7, pp. 3238–3248.
13. Quiding-Järbrink M., Smith D. A., Bancroft G. J. Production of matrix metalloproteinases in response to mycobacterial infection. *Infect Immun.* 2001, vol. 69, no. 9, pp. 5661–5670.
14. 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.
15. Sakamoto K., Kim M. J., Rhoades E. R., Allavena R. E., Ehrt S., Wainwright H. C. Russell D. G., Rohde K. H. Mycobacterial trehalosedimycolate reprograms macrophage global gene expression and activates matrix metalloproteinases. *Infect. Immun.*, 2013, vol. 81, no. 3, pp. 764–776.
16. Schirotti C., Franzetti F. Recurrent tuberculosis: relapse or reinfection? *Infez. Med.*, 2013, vol. 21, no. 4, pp. 251–260.
17. 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.
18. Yorsangsukkamol J., Chairasert A., Palaga T., Prammananan T., Faksri K., Palittapongarnpim P., Prayoonwiwat N. Apoptosis, production of MMP9, VEGF, TNF-alpha and intracellular growth of M. tuberculosis for different genotypes and different pks5/1 genes. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2011, vol. 29, no. 3, pp. 240–251.

УДК 616.45-001.1/3

03.03.00 – Физиология

© А.Л. Ясенявская, М.У. Сергалиева,
М.А. Самоутруева, М.В. Мажитова, 2016

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПОВЫШЕННОЙ ТРЕВОЖНОСТИ В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Ясенявская Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-188-04-10, e-mail: yasen_9@mail.ru.

Сергалиева Мариям Утежановна, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina_astr@mail.ru.

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Мажитова Марина Владимировна, доктор биологических наук, заведующая кафедрой химии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-285-02-17, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

Экспериментально исследовано воздействие информационного стресса на поведение крыс-самцов. Информационный стресс смоделирован путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. Психоэмоциональное состояние животных оценивали по результатам изучения поведения в тестах «Открытое поле» и «Порсолт». В ходе работы установлено увеличение ситуативной тревожности и появление депрессивноподобных поведенческих реакций в условиях информационного стресса, что подтверждалось регистрацией фризинга, снижением двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, изменением соотношения времени активное/пассивное плавание в сторону увеличения последнего, а также нарастанием суммарного времени иммобильности.

Ключевые слова: информационный стресс, тест «Открытое поле», тест «Порсолт», состояние повышенной тревожности.

EXPERIMENTAL CONFIRMATION OF FORMATION OF HIGH ANXIETY UNDER THE INFORMATION EXPOSURE

Yasenyavskaya Anna L., Cand. Sci. (Med.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-188-04-10; e-mail: yasen_9@mail.ru.

Sergaliyeva Mariyam U., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina_astr@mail.ru.

Samotrueva Marina A., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78; e-mail: ms1506@mail.ru.

Mazhitova Marina V., Dr. Sci. (Biol.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-285-02-17; e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

This experimental work is devoted to studying the impact of informational stress on the behavior of male rats. Informational stress was modeled by forming a food-obtaining behavior in a multialternative maze. Psychoemotional state of the animals was assessed by studying the behavior in the tests “Open field” and “Porsolt”. The increase of situational anxiety and the appearance of depressive-like behavioral reactions under the influence of informational stress were found. It was confirmed by the registration of freezing, reducing motor and orienting-exploratory activity, changes in the ratio of time the active / passive swimming with the increase of the latter, as well as the increase of the total time of immobility.

Key words: informational stress, the “Open field” test, the “Porsolt” test, state of increased anxiety.

Введение. В последние годы становится более очевидной актуальность углубленного изучения особенностей развития и проявления стресс-индуцированных состояний, приводящих к снижению качества и продолжительности жизни). В связи с появлением современных наукоемких технологий, ускорением темпа жизни, увеличением объема информации все большее значение в структуре стресс-повреждающего влияния приобретает информационное воздействие. Информационный стресс (ИС), представляя собой разновидность психологического стресса, является столь же значимым, как и стресс физической природы для любого живого организма.

Основу психологических механизмов ИС составляют явления общего адаптационного синдрома, концепцию которого разработал Г. Селье [17]. ИС вызывает изменение функционального состояния организма, развивающееся в условиях неблагоприятного сочетания факторов информационной триады: объема информации, подлежащей обработке с целью принятия решений; фактора времени, отведенного для такой работы мозга; высокой мотивации принятия оптимального решения [1, 9, 16].

Доказано, что интенсивная умственная нагрузка в условиях дефицита времени приводит к снижению адаптационных возможностей организма, дисфункции метаболических процессов и, как следствие, росту стресс-индуцированной патологии [9, 10, 12].

В общем виде схему воздействия информационного стресс-фактора можно представить следующим образом. Ответное раздражение на воздействующий фактор со стороны коры головного мозга поступает в структуры гипоталамуса, где осуществляется генерация соответствующих фактору эмоциональных реакций и стимуляция парасимпатического или симпатического отделов нервной системы. В ответ на активацию отделов вегетативной нервной системы происходит раздражение мозгового вещества коры надпочечников, что приводит к выбросу в кровяное русло адреналина и норадреналина. Гиперадреналинемия, в свою очередь, вызывает повышение содержания других гормонов и биологически активных веществ, что сопровождается изменением деятельности практически всех систем, в первую очередь, нервной, иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной и др. [11, 15, 18, 19, 22]. Детальный анализ и дальнейшее развитие интегральных взглядов о молекулярной общности регуляторных систем и их ответной реакции на различные виды стрессогенных факторов открывают перспективы для понимания механизмов развития стресс-опосредованных нарушений.

Одним из основных аспектов рассмотрения стресса является то, что стресс представляет собой комплекс психологических реакций, которые реализуются в различных функциональных проявлениях, включая эмоциональные, когнитивные и поведенческие.

Поведенческая реакция, являясь наиболее гибкой и разнообразной по форме, служит одним из механизмов предохранения организма от действия различных стрессогенных факторов [23]. По мнению ряда исследователей, ее элементы присутствуют на всех этапах адаптационного процесса и особенно ярко проявляются на стадии дезадаптации [7, 14]. Состояние дезадаптации, обусловленной эмоциональными для организма сигналами, вследствие нарушения функциональных возможностей систем приводит к нарушению регуляции поведенческой активности субъекта при различных стрессогенных воздействиях. Однако особенности развития поведенческих нарушений вследствие чрезмерной информационной нагрузки недостаточно изучены.

Исходя из вышеизложенного, актуальным является изучение особенностей развития поведенческих нарушений вследствие чрезмерной информационной нагрузки, что формирует **цель** исследования, а именно – изучить поведение крыс-самцов, подверженных воздействию информационного стресса.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на белых нелинейных крысах-самцах (6–8 мес., вес 210–280 г), содержащихся в стандартных условиях вивария при естественном освещении с соблюдением этических норм и правил (выписка из протокола № 8 Этического комитета ГБОУ ВПО «Астраханский ГМУ» Минздрава России от 24 ноября 2015 г.) [5].

Экспериментальные животные были разделены на 2 группы ($n = 10$): 1 группа (контрольная), находящаяся в условиях стандартного содержания; 2 группа – животные, подвергавшиеся воздействию ИС в течение 20 дней. ИС моделировали путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. Для усложнения поставленной перед крысами задачи структуру лабиринта меняли каждый день.

Психоэмоциональное состояние животных оценивали по результатам изучения поведения в тестах «Открытое поле» (ОП) и «Вынужденное плавание» (Порсолт), проведенных на 16 и 18 дни, соответственно. Тест ОП [2, 3, 20] использовали для изучения поведения грызунов в новых условиях, что позволяло оценить: выраженность и динамику отдельных поведенческих элементов; уровень эмоционально-поведенческой реактивности животного; стратегию исследовательско-оборонительного поведения; локомоторную стереотипию [8, 13].

Установка, представляющая собой площадку (80×80 см) с бортами высотой 60 см, имеет центральную зону и деление на 25 равных квадратов, на пересечении которых имеется 16 отверстий ($d = 3$ см). Тестируемое животное помещали в центральный квадрат площадки хвостом к экспериментатору. Визуальное наблюдение за животными проводили в течение 3 мин. Тест «Порсолт» [24] применяли с целью изучения выраженности депрессивного состояния экспериментальных животных [21]. Установка в виде стеклянного цилиндра ($d = 20$ см и высотой 40 см), на 2/3 заполнена водой ($t = 25 \pm 1^\circ \text{C}$). Животное помещали в цилиндр на 5 мин.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы Statistica (StatSoft, США) с применением U-критерия Манна-Уитни [4]. Статистически значимыми считали результаты при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты, полученные в ходе изучения психоэмоционального состояния животных, которые были подвержены воздействию ИС, свидетельствуют о формировании у крыс тревожно-депрессивных нарушений. Анализ поведения крыс-самцов в тесте ОП показал, что при ИС происходит угнетение горизонтальной, вертикальной и специфической норковой видов активности. Показатели горизонтальной двигательной активности снизились на 12 % ($p > 0,05$). Выявлено подавление ориентировочно-исследовательского поведения: количество стоек и исследований «норок» уменьшилось на 48 % ($p \leq 0,01$) и 27 % ($p > 0,05$), соответственно. Кроме того, при воздействии ИС отмечалось уменьшение количества заходов в центральную зону теста на 33 % ($p > 0,05$). Формирование пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте способствовало значительному усилению интенсивности кратковременного груминга более чем в 2,5 раза ($p \leq 0,05$) и увеличению количества фекальных болюсов на 28 % ($p > 0,05$). Кроме того, у стрессированных животных были зафиксированы периоды замирания (фризинг) ($p \leq 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Влияние информационного стресса на поведение крыс-самцов в тесте «Открытое поле»

Поведенческие показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 10)	
	Контроль	Информационный стресс
Горизонтальная двигательная активность	35,3 ± 4,0	31,2 ± 4,4
Вертикальная двигательная активность	7,3 ± 0,7	3,8 ± 0,7 ΔΔ
Исследование «норок»	6,9 ± 0,7	5,0 ± 0,6
Переходы через центр	0,6 ± 0,3	0,4 ± 0,1
Кратковременный груминг	1,3 ± 0,5	3,4 ± 0,5 Δ
Фекальные болюсы	3,0 ± 0,3	3,9 ± 0,3
Фризинг, с	0	4,5 ± 1,1 ΔΔ

Примечание: Δ – $p \leq 0,05$; ΔΔ – $p \leq 0,01$

У животных, подвергшихся воздействию ИС, в тесте «Порсолт» отмечалось увеличение латентного периода (ЛП) до первого движения на 75 % ($p \leq 0,05$). ЛП до первого проявления иммобильности уменьшился на 12 % ($p > 0,05$). Продолжительность иммобильности увеличилась более чем в 2,5 раза ($p \leq 0,01$) относительно контрольных показателей. Кроме того, в условиях данного экспериментального воздействия отмечалось увеличение времени пассивного плавания практически в 2 раза ($p \leq 0,01$); тогда как время активного плавания, наоборот, сократилось более чем в 1,5 раза ($p \leq 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние информационного стресса на поведение крыс-самцов в тесте «Порсолт»

Поведенческие показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 10)	
	Контроль	Информационный стресс
ЛП до первого движения, с	1,5 ± 0,1	2,6 ± 0,2 Δ
ЛП до первой иммобильности, с	95,1 ± 3,9	83,5 ± 6,9
Иммобильность, с	24,7 ± 1,3	66,8 ± 4,5 ΔΔ
Пассивное плавание, с	45,4 ± 2,5	87,7 ± 4,9 ΔΔ
Активное плавание, с	230,4 ± 13,3	145,4 ± 7,0 ΔΔ

Примечание: Δ – $p \leq 0,05$; ΔΔ – $p \leq 0,01$ (U-критерий Манна-Уитни); ЛП – латентный период

Анализ поведения животных в тесте ОП позволил сделать вывод о том, что повышенный уровень тревожности приводит к снижению ориентировочно-исследовательской активности. Степень повреждающего действия стресса на организм животных во многом зависит от того, как особь воспринимает ситуацию, в которую ее помещают. То есть эта ситуация определяется наличием обратной связи в системе «стимул – реакция», взаимодействием средового и субъективного факторов. Высокая тревожность связана с повышенной реакцией страха и проявляется в снижении ориентировочно-исследовательской активности на окружающие стимулы.

Как известно, груминг, относящийся к собственно смещенной активности, широко используется в экспериментах на животных для оценки силы стресса, поскольку, чем новее для них ситуация и меньше подходящих для нее стереотипов поведения, тем больше времени занимает принятие решения, следовательно, чаще фиксируется груминг. В ряде ситуаций груминг может быть избыточным вплоть до аутоагрессии. Это достаточно легко заметить при стрессе, когда у грызунов в груминге появляется характерное «зацикливание», то есть частое повторение тех или иных паттернов, зачастую с большой силой, приводящей к повреждению кожи. Данное явление получило название неспецифического или

стереотипичного груминга, так называемого кратковременного груминга. Напротив, по мере успокоения груминг у животных становится менее энергичным, приближаясь к естественному (нестереотипичному) и более длительному. Последнее крайне важно, так как позволяет рассматривать еще одну разновидность груминга грызунов, полностью противоположную описанной ранее «стрессорной». Согласно традиционным воззрениям, если рассматривать груминг как показатель уровня стресса, то его усиление под действием стрессогенных факторов должно коррелировать с угнетением исследовательской и двигательной активности, что подтверждено большим числом экспериментальных работ [6]. Данная комбинация показателей наблюдается и в представленном эксперименте.

Под влиянием чрезмерной информационной нагрузки изменяется и структура плавательного поведения крыс в тесте «Порсолт»: длительность активного плавания значительно сокращается, а иммобильности увеличивается на фоне роста длительности пассивного плавания животных. Увеличение длительности иммобилизации у крыс, перенесших ИС, дает основание для заключения о развитии у крыс состояния «поведенческого отчаяния», вызванного формированием сложного пищедобывательного поведения и невозможностью пройти многоальтернативный лабиринт. Моделирование поведения животных в условиях стресса позволит более корректно предсказать характер адаптационного процесса на уровне отдельных органов, систем, организма в целом, возможные срывы психической адаптации для того, чтобы скорректировать негативные последствия от воздействия острых и хронических психоэмоциональных стрессов на организм.

Заключение. Результаты, полученные в ходе изучения воздействия информационного стресса на поведение крыс-самцов, свидетельствуют об увеличении ситуативной тревожности и появлении депрессивноподобных поведенческих реакций, что подтверждалось регистрацией фризинга, снижением двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, изменением соотношения времени активное/пассивное плавание в сторону увеличения последнего, а также нарастанием суммарного времени иммобильности.

Список литературы

1. Бодров, В. А. Информационный стресс : учебное пособие для вузов / В. А. Бодров. – М. : Пер Сэ, 2000. – 352 с.
2. Воронина, Т. А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т. А. Воронина, Р. У. Островская // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. чл.-корр РАМН Р.У. Хабриева. – М. : ИИА «Ремедиум», 2005. – С. 153–161.
3. Гельман, В. Я. Получение обобщенных критериев для оценки поведения крыс в условиях «открытого поля» / В. Я. Гельман, С. И. Кременевская // Физиологический журнал СССР. – 1990. – Т. 76, № 4. – С. 553–556.
4. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
5. Западнюк, И. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. Д. Западнюк. – Киев : Выща школа, 1983. – 383 с.
6. Калуев, А. В. Анализа груминга в нейробиологических исследованиях : нейрогенетика, нейрофармакология и экспериментальные модели стресса / А. В. Калуев // Нейронауки. – 2006. – № 4. – С. 14–18.
7. Калуев, А. В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза / А. В. Калуев // Нейронауки. – 2006. – № 1. – С. 46–56.
8. Кременевская, С. И. Выделение различных компонентов ориентировочной реакции крыс в условиях открытого поля / С. И. Кременевская, В. Я. Гельман, Э. П. Зацепин, С. М. Королев // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1991. – Т. 77, № 2. – С. 124–129.
9. Крыжановский, Г. Н. Дизрегуляционная патология и патологические интеграции в нервной системе / Г. Н. Крыжановский // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 1. – С. 4–9.
10. Крыжановский, Г. Н. Патопатология нейроиммунных взаимодействий / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева // Патогенез. – 2010. – № 1. – С. 4–9.
11. Миннебаев, М. М. Общая патопатология эндокринной системы / М. М. Миннебаев, Ф. И. Мухутдинова, А. Ю. Теплов. – Казань : Изд-во КГМУ, 2006. – 42 с.
12. Мякотных, В. С. Стресс-индуцированные болевые синдромы и возможности их лечения с применением новой формы ацеклофенака / В. С. Мякотных, М. Н. Торгашов // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – № 2. – С. 26–30.
13. Пагава, К. И. Различия в изменении стрессорных механизмов при непрерывной и прерывистой материнской депривации у детенышей крыс / К. И. Пагава, К. Гогберишвили // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – № 8. – С. 230–232.
14. Пшенникова, М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 3. – С. 20–26.

15. Розанов, В. А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты) / В. А. Розанов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 79–86.
16. Самогруева, М. А. Информационный стресс : причины, экспериментальные модели, влияние на организм / М. А. Самогруева, М. У. Сергалиева, А. Л. Ясенявская, М. В. Мажитова, Д. Л. Теплый, Б. И. Кантемирова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 25–31.
17. Селье, Г. Н. На уровне целого организма / Г. Н. Селье. – М. : Наука, 1972. – 180 с.
18. Сержникова, Т. К. Изучение психоиммуномодулирующих свойств фенотропила на модели информационного стресса / Т. К. Сержникова, М. А. Самогруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, Е. Б. Хлебцова, Е. С. Насунова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 110–114.
19. Титов, В. Н. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертония / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 12. – С. 3–16.
20. Хаунина, Р. А. Фенибут – новый транквилизатор / Р. А. Хаунина, И. Л. Лапин // Химико-фармацевтический журнал. – 1976. – № 12. – С. 125–127.
21. Эпштейн, О. И. Антидепрессивные свойства пропротена и амитриптилина: сравнительное экспериментальное исследование / О. И. Эпштейн, Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 1. – С. 34–36.
22. Cruces, J. The effect of psychological stress and social isolation on neuroimmunoendocrine communication / J. Cruces, C. Venero, I. Pereda-Pérez, M. De la Fuente // Curr. Pharm. Des. – 2014. – Vol. 29, № 20. – P. 4608–4628.
23. Miguel, Z. De. Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice / Z. De. Miguel, O. Vegas, L. Garmendia // Behav Brain Res. – 2011. – № 8. – P. 12.
24. Porsolt, R. D. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment / R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre // European Journal of Pharmacology. – 1978. – Vol. 47. – P. 379–391.

References

1. Bodrov V. A. Informatsionnyy stress: Uchebnoe posobie dlya vuzov [Information stress: textbook for universities]. Moscow, Per Se, 2000, 352 p.
2. Voronina T. A., Ostrovskaya R. U. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu nootropnoy aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. [Methodical instructions on studying of nootropic activity of pharmacological substances]. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances]. Ed. by R.U. Khabriev. Moscow, Remedium, 2005, pp. 153–161.
3. Gel'man V. Ya., Kremenevskaya S. I. Poluchenie obobshchennykh kriteriev dlya otsenki povedeniya kryv v usloviyakh «otkrytogo polya» [Receiving the generalized criteria for an assessment of behavior of rats in the conditions of an “open field”]. Fiziologicheskii zhurnal SSSR [Physiological magazine of the USSR], 1990, vol. 76, no 4, pp. 553–556.
4. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medicobiological statistics]. Moscow, Practice, 1999, 459 p.
5. Zapadnyuk I. P., Zapadnyuk V. I., Zakhariya E. A., Zapadnyuk B. D. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v eksperimente [Laboratory animals. Cultivation, maintenance, use in experiment]. Kiev, Higher school, 1983, 383 p.
6. Kaluev A. V. Analiza gruminga v neyrobiologicheskikh issledovaniyakh: neyrogenetika, neyrofarmakologiya i eksperimental'nye modeli stressa [The analysis of a grooming in neurobiological research: neurogenetics, neuropharmacology and experimental models of stress]. Neyronauki [The Russian Journal of Neuroscience], 2006, no 4, pp. 14–18.
7. Kaluev A. V. Printsipy eksperimental'nogo modelirovaniya trevozhno-depressivnogo patogeneza [Principles of experimental modeling of disturbing and depressive pathogenesis]. Neyronauki [The Russian Journal of Neuroscience], 2006, no. 1, pp. 46–56.
8. Kremenevskaya S. I., Gel'man V. Ya., Zatsepin E. P., Korolev S. M. Vydelenie razlichnykh komponentov orientirovochnoy reaktsii kryv v usloviyakh otkrytogo polya [Allocation of various components of approximate reaction of rats in the conditions of an open field]. Fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova [Sechenov Physiology Journal], 1991, vol. 77, no. 2, pp. 124–129.
9. Kryzhanovskiy G. N. Dizregulyatsionnaya patologiya i patologicheskie integratsii v nervnoy sisteme [Dysregulation pathology and pathological integrations in the nervous system]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova [Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2009, no. 1, pp. 4–9.
10. Kryzhanovskiy G. N., Magaeva S. V. Patofiziologiya neyroimmunnykh vzaimodeystviy [Pathophysiology of neuroimmune interactions]. Patogenez [Pathogenesis], 2010, no. 1, pp. 4–9.
11. Minnebaev M. M., Mukhutdinova F. I., Teplov A. Yu. Obshchaya patofiziologiya endokrinnoy sistemy [General pathophysiology of the endocrine system]. Kazan, KGMU, 2006, 42 p.
12. Myakotnykh V. S., Torgashov M. N. Stress-indutsirovannyye bolevyye sindromy i vozmozhnosti ikh lecheniya s primeneniem novoy formy atseklofenaka [Stress-induced pain syndromes and possibilities of their treatment with application of a new form of atseklofenak]. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical pharmacology and therapy], 2015, no. 2, pp. 26–30.

13. Pagava K. I., Gogberishvili K. Razlichiya v izmenenii stressornykh mekhanizmov pri nepreryvnoy i preryvnoy materinskoj deprivatsii u detenyshy kryz [Distinctions in the change of stress mechanisms at a continuous and faltering maternal deprivation at cubs of rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 2004, no. 8, pp. 230–232.
14. Pshennikova M. G. Fenomen stressa. Emotsional'nyy stress i ego rol' v patologii [Stress phenomenon. An emotional stress and its role in pathology]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological physiology and experimental therapy], 2000, no. 3, pp. 20–26.
15. Rozanov V. A. Stress i psikhicheskoe zdorov'e (neyrobiologicheskie aspekty) [Stress and mental health (neurobiological aspects)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya* [Social and clinical psychiatry], 2013, vol. 23, no. 1, pp. 79–86.
16. Samotrueva M. A., Sergalieva M. U., Yasenyavskaya A. L., Mazhitova M. V., Teplyi D. L., Kantemirova B. I. Informatsionnyy stress: prichiny, eksperimental'nye modeli, vliyanie na organizm [Information stress: causes, experimental models, influence on organism]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 4, pp. 25–31.
17. Sel'e G. N. Na urovne tselogo organizma [At the level of the whole organism]. Moscow, Science, 1972, 180 p.
18. Serezhnikova T. K., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyi D. L., Khlebtsova E. B., Nasunova E. S. Izuchenie psikoimmunomoduliruyushchikh svoystv fenotropila na modeli informatsionnogo stressa [The research of psychoimmunomodulating properties of phenotropil to the models of informative stress]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 110–114.
19. Titov V. N. Biologicheskaya funktsiya stressa, vrozhdennyy immunitet, reaktsiya vospaleniya i arterial'naya gipertoniya [Biological function of stress, innate immunity, in flammatory reaction, and arterial hypertension]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian clinical laboratory diagnostics], 2008, no. 12, pp. 3–16.
20. Khaunina R. A., Lapin I. L. Fenibut – novyy trankvilizator [Fenibut is a new tranquilizer]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical and pharmaceutical journal], 1976, no. 12, pp. 125–127.
21. Epshteyn O. I., Molodavkin G. M., Voronina T. A. Antidepressivnye svoystva proprotena i amitriptilina: sravnitel'noe eksperimental'noe issledovanie [Anti-depressive properties of a proproten and amitriptilin: comparative pilot study]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 2003, no. 1, pp. 34–36.
22. Cruces J., Venero C., Pereda-Pérez I., De la Fuente M. The effect of psychological stress and social isolation on neuroimmunoendocrine communication. *Current Pharmaceutical Design*, 2014, vol. 29, no. 20, pp. 4608–4628.
23. Miguel Z. De., Vegas O., Garmendia L. Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice. *Behavioural Brain Research*, 2011, no. 8, pp. 12.
24. Porsolt R. D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *European Journal of Pharmacology*, 1978, vol. 47, pp. 379–391.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.36-002.3-089

14.01.00 – Клиническая медицина

© А.Н. Деточкин, В.А. Журнаджьянц, Н.А. Деточкина,
М.М. Карнаух, 2016

РЕЗУЛЬТАТЫ МИНИИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЗИТАРНЫХ АБСЦЕССОВ ПЕЧЕНИ

Деточкин Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-060-56-48, e-mail: ddan1962@gmail.com.

Журнаджьянц Виктор Ардоваздович, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Деточкина Наталья Александровна, врач-терапевт терапевтического отделения, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2, тел.: 8-905-481-56-43, e-mail: ddan1962@gmail.com.

Карнаух Мария Михайловна, заведующая эпидемиологическим отделом, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2, тел.: 8-917-196-16-06, e-mail: mascha.karnaukh@yandex.ru.

Представлены и проанализированы итоги обследования и лечения 489 больных с абсцессами печени за период с 2007 по 2013 гг. Пациентам было произведено под контролем ультразвукового исследования и посредством оперативного вмешательства чрезкожное дренирование абсцессов и/или их санационные пункции троакарами, размер которых варьировал в зависимости от диаметра полости абсцесса. В основном операции имели успешный исход, послеоперационная летальность составила 0,4 %, рецидив зафиксирован у 2 (0,4 %) пациентов.

Ключевые слова: абсцесс, печень, паразиты, инфекция.

RESULTS OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF PARASITIC LIVER ABSCESS

Detochkin Andrey N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-905-060-56-48, e-mail: ddan1962@gmail.com.

Zurnadzh'yants Victor A., Honored Worker of Science, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Detochkina Natalia A. Therapist, Municipal Clinical Hospital № 3, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel: 8-905-481-56-43, e-mail: ddan1962@gmail.com.

Karnaukh Mariya M., Head of Department, Municipal clinical hospital № 3 n. a. S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel.: 8-917-196-16-06, e-mail: mascha.karnaukh@yandex.ru.

489 patients with liver abscesses were examined and treated for the period from 2007 to 2013. Under the ultrasound control the patients underwent surgical intervention: percutaneous drainage of abscesses and / or sanitation punctures with trocars, their size depending on the diameter of the abscess cavity. Generally the operations had a successful outcome. However postoperative mortality was 0,4 %. The relapse was observed in 2 patients (0,4 %).

Key words: abscess, liver, parasites, infection.

По данным ВОЗ, паразитарными болезнями в мире поражены более 4,5 млрд человек. В России истинное число заболевших превышает 20 млн и имеет тенденцию к увеличению [2].

Лечение абсцессов печени остается одной из актуальных проблем современной хирургии. По литературным данным, абсцессы печени при острых хирургических заболеваниях составляют до 0,16 % заболеваний, требующих оперативного лечения. Летальность при этом составляет от 16,9 до 55,0 % [1, 3, 6, 13].

Основными принципами хирургического лечения абсцессов являются: адекватное вскрытие

гнойного очага, полноценная санация с использованием различных методов воздействия и последующим дренированием остаточной полости [4, 11, 16].

Накопленный опыт хирургического лечения абсцессов брюшной полости свидетельствует о том, что традиционные оперативные вмешательства нередко приводят к различным осложнениям и высокой послеоперационной летальности, составляющей, по данным некоторых авторов, от 15,2 до 54 % [3, 15, 18, 19].

В настоящее время наиболее распространенным методом лечения абсцессов печени является чрезкожная пункция и дренирование абсцесса. В отдельных исследованиях показана эффективность на уровне 96 % при использовании только пункционного метода [10, 12].

Кроме сторонников малоинвазивных чрезкожных методов, существуют также последователи открытого дренирования абсцессов, в основном при множественном поражении печени [9, 14, 17, 20].

Одним из ведущих факторов адекватного лечения абсцессов является ранняя топическая диагностика. Внедрение в практику высокоинформативных методов визуализации (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), спиральная компьютерная томография (СКТ)) позволило не только улучшить диагностику и повысить ее эффективность, но и более широко применять чрезкожные методы дренирования гнойных образований брюшной полости.

Преимущества малоинвазивных методов лечения абсцессов под контролем УЗИ обусловлены малой травматичностью, относительной простотой, отсутствием риска общего обезболивания, уменьшением сроков госпитализации, позволяют добиться лучших результатов при меньших затратах [5, 7, 8, 21].

Однако не раскрыты некоторые технические аспекты санации абсцессов печени под контролем УЗИ, показания и противопоказания к их применению, причины их неэффективности в отдельных случаях, а также особенности ведения больных в послеоперационном периоде.

Все сказанное определяет необходимость дальнейшего изучения ультразвуковой семиотики абсцессов печени и выбора методов их лечения.

С целью улучшения результатов лечения больных с абсцессами печени за счет использования малоинвазивных вмешательств под контролем ультразвукового исследования осуществлено следующее.

Проанализированы результаты лечения 489 больных с абсцессами печени в возрасте от 3 до 87 лет. Исследование произведено в период 2007–2013 гг. во время работы в Республике Ангола, где авторы находились в служебной командировке. Среди пациентов наблюдались 272 (55,6 %) женщины, 217 (44,4 %) мужчин, 15 (3,0 %) детей до 14 лет.

При детальном анализе данной патологии зафиксированы следующие виды абсцессов:

- одиночные – 278 (56,8 %) больных;
- множественные (2 абсцесса и более) – 211 (43,2 %) человек;
- в начальной фазе (по данным УЗИ имеется деструкция печеночной ткани без наличия капсулы абсцесса) – 116 (23,7 %) больных;
- гнойные – 373 (76,3 %) пациента.

Заболевшие поступали в приемное отделение как к хирургу, так и к терапевту с жалобами на боли в правом подреберье, повышение температуры тела, слабость и недомогание. Всем проведено ультразвуковое исследование брюшной полости. При обнаружении жидкостного образования в печени больных госпитализировали в хирургическое отделение.

После этого проводили повторное УЗИ органов брюшной полости с целью подтверждения наличия полости в печени, определяли ее локализацию, толщину стенки и проводили доплерографию для уточнения соотношения крупных сосудов и протоков относительно гнойной полости, а также для выбора оптимальной траектории прохождения дренажа при внутривенном расположении гнойника.

Чрезкожное дренирование абсцессов печени проводили в день поступления под контролем УЗИ троакарами диаметром от 4 до 8 мм фирмы «Kendall Argyle» (США). Операцию осуществляли под местной анестезией 1 % раствором лидокаина гидрохлорида. При толщине стенки абсцесса в 5–7 мм оперативное вмешательство заканчивали активным дренированием (57 (11,6 %) больных). Активную аспирацию проводили вакуум-системами объемом 250 мл производства ОАО «Медполимер» (Россия).

В дальнейшем ко всем пациентам применяли антибактериальную и противопаразитарную терапию цефтриаксоном фирмы «Dafra Pharma» (Швейцария): взрослым в дозировке 1 г 2 раза в сутки внутривенно, детям 40 мг/кг/сутки, внутривенно 2 раза в сутки; а также метронидазолом фирмы «Industrial area» (Индия): детям в дозировке 10 мг/кг внутривенно 3 раза в день, взрослым в дозировке 500 мг внутривенно 3 раза в день. Санацию полости абсцесса проводили 0,06 % раствором гипохлорида натрия по 10–50 мл 1 раз в день в течение 3–4 дней. Раствор гипохлорита натрия готовили

методом электролиза на аппарате ЭДО-4 (Россия) из изотонического (0,89 %) раствора хлорида натрия в аптечных условиях.

При поступлении в стационар пациентов с множественными абсцессами проводили дренирование самых больших полостей (от 2 до 4) с одновременной пункцией полостей диаметром 20–35 мм. После «спадания» дренированных полостей (через 2–4 суток) при необходимости проводили дренирование оставшихся гнойных полостей или через уже имеющиеся проколы или дополнительные. После пункции или дренирования абсцесса при толщине капсулы менее 4 мм спадание полости происходило сразу, при толщине капсулы более 5–7 мм для этого необходимо было 5–7 дней. Контроль УЗИ производился ежедневно с целью коррекции положения дренажа в полости гнойника и контроля уменьшения объема полости.

Иллюстрацией сказанного служит следующее наблюдение. Пациентка М., 6 лет, поступила с жалобами на боли и наличие болезненного образования в правой половине живота, повышение температуры тела до 38,2° С. При УЗИ органов брюшной полости обнаружено жидкостное образование в 5 сегменте правой доли печени размерами 7 × 9 см. Проведена операция под масочным наркозом. Во время оперативного вмешательства произведено дренирование абсцесса дренажом-троакаром 7 мм фирмы «Kendall Argyle» (США) (рис. 1, 2). После эвакуации содержимого абсцесса полость спалась (рис. 3, 4).

Послеоперационный период протекал без особенностей. На следующий день нормализовалась температура тела, исчезли признаки интоксикации. Была продолжена антибактериальная терапия и санация полости абсцесса 0,06 % гипохлоритом натрия. Дренаж удален на 7 сутки. Ребенок осмотрен через 6 месяцев после операции. При контроле УЗИ – рецидива нет.



Рис. 1. Дренирование полости абсцесса



Рис. 2. Момент проникновения дренажа-троакара в полость абсцесса



Рис. 3. Эвакуация содержимого абсцесса



Рис. 4. Спадание полости абсцесса

Еще одним примером стало следующее наблюдение. Пациент Э., 36 лет, поступил с жалобами на боли и чувство тяжести в правом подреберье, повышение температуры тела до 39,2° С. При УЗИ обнаружены 3 полости в 5, 6, 7 сегментах правой доли печени (рис. 5). Операция была выполнена под местной анестезией 1 % раствора лидокаина гидрохлорида. В ходе оперативного вмешательства произведено дренирование трех абсцессов 5, 6, 7 сегментов тремя 7 мм дренажами фирмы «Kendall Argyle» (США) (рис. 6).

Послеоперационный период протекал гладко. На следующий день температура стала субфебрильной, а через 2 дня нормализовалась, исчезли признаки интоксикации. Дренажи удалены на 6–8 сутки. Пациент осмотрен через 8 месяцев после операции. При контроле УЗИ – рецидива нет.



Рис. 5. Эхограмма множественных абсцессов печени



Рис. 6. Результат вскрытия трех абсцессов правой доли печени

В послеоперационном периоде в 2 (0,4 %) случаях после удаления дренажа наблюдалось желчеистечение, которое купировалось самостоятельно через 2 и 3 недели, соответственно. Послеоперационная летальность составила 0,4 % (2 пациента). В одном случае смерть наступила от сопутствующей патологии – острого инфаркта миокарда, в другом – она обусловлена поздним обращением пациента с множественными абсцессами печени и развившейся острой полиорганной недостаточностью.

Отдаленные результаты изучены у 352 (71,9 %) больных. Рецидивы отмечены у 2 (0,4 %) пациентов в сроки от 3 до 9 месяцев.

Таким образом, использование малоинвазивных вмешательств под контролем ультразвукового исследования является эффективным методом лечения паразитарных абсцессов печени.

Список литературы

1. Агзамходжаев, С. М. Современные принципы лечения абсцессов печени / С. М. Агзамходжаев, Е. Е. Яругский // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1990. – № 8. – С. 122–124.
2. Аракельян, Р. С. Клинико-эпидемиологические аспекты амебиоза в Астраханской области / Р. С. Аракельян, Х. М. Галимзянов // Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения : сборник научных трудов ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России / под ред. М. А. Поздняковой. – Нижний Новгород : Ремедиум Приволжье, 2014. – Вып. 2. – С. 79–80.
3. Гаврилин, А. В. Чрескожные вмешательства под контролем УЗИ при абсцессах печени : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Гаврилин. – М., 1999. – 443 с.
4. Гостищев, В. К. Основные принципы хирургического лечения больных с острым деструктивным панкреатитом / В. К. Гостищев, В. А. Глушко // Материалы IX Всероссийский съезд хирургов (г. Волгоград, 20–22 сентября 2000 г.). – Волгоград : Городские вести, 2000. – С. 30.
5. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 240 с.
6. Кравчук, О. А. Малоинвазивные вмешательства под контролем ультразвукового исследования при абсцессах брюшной полости : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Кравчук. – М., 2010. – 18 с.
7. Лебедев, М. С. Применение внутриполостной лазертерапии в хирургии моделированных абсцессов / М. С. Лебедев, А. И. Урусова, Д. А. Андреев // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 255–256.
8. Alvarez Perez, J. A. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess / J. A. Alvarez Perez, J. J. Gonzalez, R. F. Baldonado, L. Sanz, G. Carreno, A. Junco, J. I. Rodriguez, M. D. Martinez, J. I. Jorge // Am. J. of Surg. – 2001. – Vol. 181, № 2. – P. 177–186.
9. Beregi, A. Ultrasonographic detection of abdominal abscess in two guinea pigs / A. Beregi, S. Zorn, V. Molnar, F. Biro // Acta Vet. Hung. – 2000. – Vol. 48, № 3. – P. 271–276.
10. Cohen, J. L. Liver Abscess : The need for complete gastrointestinal evaluation / J. L. Cohen, V. F. Martin, R. L. Rossi, D. J. Jr. Schoetz // Arch. Surg. – 1989. – Vol. 124, № 5. – P. 561–564.
11. Engel, A. F. Horseshoe ischiorectal abscess originating from dorsal intersphincteric cryptoglandular abscess / A.F. Engel, Q. Eijsbouts // J. Am. Coll. Surg. – 2001. – Vol. 192, № 5. – P. 664.

12. Gyorffy, E. J. Pyogenic liver abscess. Diagnostic and therapeutic strategies / E. J. Gyorffy, C. F. Frey, J. Silva, J. McGahan // *Ann. Surg.* – 1987. – Vol. 206, № 6. – P. 699–705.
13. Hoste, E. A. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU : predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome / E. A. Hoste, N. H. Lameire, R. C. Vanholder, D. D. Benoit, J. M. Decruyenaere, F. A. Colardyn // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2003. – Vol. 14, № 4. – P. 1022–1030.
14. Johannsen, E. C. Pyogenic liver abscesses / E. C. Johannsen, C. D. Sifri, L. C. Madoff // *Infection Disease Clinics of North America.* – 2000. – Vol. 14, № 3. – P. 547–563.
15. Kent, P. Post-discharge surgical wound infection surveillance in a provincial hospital : follow-up rates, validity of data and review of the literature / P. Kent // *ANZ J. Surg.* – 2001. – Vol. 71, № 10. – P. 583–589.
16. Kaplowitz, N. Liver and biliary diseases / N. Kaplowitz. – Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 1996. – 752 p.
17. Mischinger, H. J. Pyogenic liver abscess studies of therapy and analysis of risk factors / H. J. Mischinger, H. Hauser, H. Rabl, F. Quehenberger, G. Werkgartner, R. Rubin, E. Deu // *World J. Surg.* – 1994. – Vol. 18, № 6. – P. 852–858.
18. Osler, W. On the Amoeba coli in dysentery and in dysenteric liver abscess / W. Osler // *Johns Hopkins Hospital Bull.* – 1890. – Vol. 1. – P. 53.
19. Reed, R. A. Prevalence of infection following hepatic chemoembolization with cross-linked collagen with administration of prophylactic antibiotics / R. A. Reed, G. P. Teitelbaum, J. R. Daniels, M. J. Pentecost, M. D. Katz // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 1994. – Vol. 5, № 2. – P. 367–371.
20. Wittmann, D. H. Intraabdominal infections / D. H. Wittmann. – New-York; Basel; Hongkong, 1991. – 215 p.
21. With, M. Pitfall : gastric atony vs. abscess of the bursa omentalis / M. With // *Rontgenpraxis.* – 2001. – Vol. 53, № 5. – P. 226–228.

References

1. Agzamkhodzhaev S. M., Yarugskiy E. E. Sovremennyye printsipy lecheniya abstsessov pecheni [Modern principles of treatment of liver abscesses]. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova [Journal of Surgery named after I.I. Grekov]*, 1990, no. 8, pp. 122–124.
2. Arakel'yan R. S., Galimzyanov Kh. M. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty amebiaza v Astrakhanskoj oblasti [Clinical and epidemiological aspects of amoebiasis in the Astrakhan region]. *Sbornik nauchnykh trudov «Profilakticheskaya meditsina kak nauchno-prakticheskaya osnova sokhraneniya i ukrepleniya zdorov'ya naseleniya» [Collection of scientific papers "Preventive medicine as a scientific and practical basis for the preservation and promotion of public health"]*. Issue 2. Nizhniy Novgorod, 2014, pp. 79–80.
3. Gavrilin, A. V. Chreskozhnye vmeshatel'stva pod kontrolom UZI pri abstsessakh pecheni. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Percutaneous interventions under the ultrasound control at liver abscesses. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 1999, 443 p.
4. Gostishchev V. K. Osnovnye printsipy khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s ostrym destruktivnym pankreatitom [The basic principles of surgical treatment of patients with acute destructive pancreatitis]. *Materaly IX Vserossiyskiy s'ezd khirurgov [Proceedings of the 9th All-Russian Congress of Surgeons]*. Volgograd, 2000, p. 30.
5. Gostishchev V. K. Peritonit [Peritonitis]. Moscow, GEOTAR-MED, 2002, 240 p.
6. Kravchuk O. A. Maloinvazivnye vmeshatel'stva pod kontrolom ul'trazvukovogo issledovaniya pri abstsessakh bryushnoy polosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Minimally invasive interventions under the ultrasound control at abdominal abscesses. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2010, 18 p.
7. Lebedev M. S., Urusova A. I., Andreev D. A. Primenenie vnutripolostnoy lazerterapii v khirurgii modelirovannykh abstsessov [The use of intracavitary laser therapy in the surgery of simulated abscesses]. *Byulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy [Bulletin of Medical Internet conferences]*, 2015. vol. 5. no. 4, pp. 255–256.
8. Alvarez Perez J. A., Gonzalez J. J., Baldonado R. F., Sanz L., Carreno G., Junco A., Rodriguez J. I., Martinez M. D., Jorge J. I. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. *Am. J. of Surg.* 2001. vol. 181, no. 2, pp. 177–186.
9. Beregi A., Zorn S., Molnar V., Biro F. Ultrasonographic detection of abdominal abscess in two guinea pigs. *Acta Vet. Hung.*, 2000, vol. 48, no. 3, pp. 271–276.
10. Cohen J. L., Martin M. F., Rossi R. L., Schoetz D. J. Liver Abscess: The need for complete gastrointestinal evaluation. *Arch. Surg.*, 1989, no. 124: pp. 561–564.
11. Engel A. F. Horseshoe ischiorectal abscess originating from dorsal intersphincteric cryptoglandular abscess. *J. Am. Coll. Surg.*, 2001, vol. 192, no. 5, p. 664.
12. Gyorffy E. J., Frey C. F., Silva J., McGahan J. Pyogenic liver abscess. Diagnostic and therapeutic strategies. *Ann. Surg.*, 1987, no. 206, pp. 699–705.
13. Hoste E. A., Lameire N. H., Vanholder R. C., Benoit D. D., Decruyenaere J. M., Colardyn F. A. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003, vol. 14, no. 4, pp. 1022–1030.

14. Johannsen E. C., Sifri C. D., Madoff L. C. Pyogenic liver abscesses. Infect. Disease Clinics of North America., 2000, vol. 14, no. 3, pp. 547–563.
15. Kent P. Post-discharge surgical wound infection surveillance in a provincial hospital: follow-up rates, validity of data and review of the literature. ANZ J Surg., 2001, vol. 71, no. 10, pp. 583–589.
16. Kaplowitz N. Liver and biliary diseases. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1996, 752 p.
17. Mischinger H. J., Hauser H., Rabl H., Quehenberger F., Werkgartner G., Rubin R., Deu E. Pyogenic liver abscess studies of therapy and analysis of risk factors. World J. Surg., 1994, vol. 18, no. 6, pp. 852–858.
18. Osler W. On the Amoeba coli in dysentery and in dysenteric liver abscess. Johns Hopkins Hosp Bull., 1890, vol. 1. p. 53.
19. Reed R. A., Teitelbaum G. P., Daniels J. R., Pentecost M. J., Katz M. D. Prevalence of infection following hepatic chemoembolization with cross-linked collagen with administration of prophylactic antibiotics. J. Vase. Interv. Radiol., 1994, no. 5, p. 367.
20. Wittmann D. H. Intraabdominal infections. New York; Basel; Hongkong., 1991, 215 p.
21. With M. Pitfall: gastric atony vs. abscess of the bursa omentalis. Rontgenpraxis, 2001, vol. 53, no. 5, pp. 226–228.

УДК 616.348-089.86-089.168.1

14.01.00 – Клиническая медицина

© Н.В. Костенко, Ю.П. Титова, М.М. Карнаух, 2016

АНАЛИЗ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С КИШЕЧНОЙ СТОМОЙ

Костенко Николай Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Титова Юлия Павловна, врач-колопроктолог, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: 8-917-088-36-06, e-mail: lazer@astranet.ru.

Карнаух Мария Михайловна, заведующая эпидемиологическим отделом, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им С.М. Кирова», 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2, тел.: 8-917-196-16-06, e-mail: mascha.karnaukh@yandex.ru.

Проведен сравнительный анализ послеоперационного периода у пациентов с заболеваниями толстой кишки, потребовавшими формирования кишечных стом. Исследованы две группы больных: оперированных в плановом и в экстренном порядке. Изучены особенности течения послеоперационного периода с учетом выявления ранних и поздних осложнений, психологического статуса пациентов. Рассмотрены способствующие развитию осложнений факторы при статистическом обосновании результатов. Проведен расчет необходимого материального обеспечения средствами технической реабилитации пациентов с осложненными и неосложненными стомами. Обоснована необходимость адекватной подготовки пациента к предстоящему наложению стомы и рационального ведения послеоперационного периода со своевременной профилактикой и коррекцией послеоперационных осложнений. Вследствие этого может быть достигнута более ранняя и полная реабилитация больных и сокращены финансовые затраты.

Ключевые слова: кишечная стома, послеоперационные осложнения, обеспечение техническими средствами реабилитации.

ANALYSIS OF THE POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH INTESTINAL STOMA

Kostenko Nikolay V., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Titova Yuliya P., coloproctologist, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: 8-917-088-36-06, e-mail: lazer@astranet.ru.

Karnaukh Mariya M., Head of Department, Municipal clinical hospital № 3 n. a. S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel.: 8-917-196-16-06, e-mail: mascha.karnaukh@yandex.ru.

We have made a comparative analysis of the postoperative period in patients with diseases of the large intestine demanding the formation of intestinal stomas. Two groups of patients were examined: after elective and urgent surgery. The peculiarities of the postoperative period, taking into account the detection of early and late complications, and psychological status of patients were studied. The factors contributing to the development of complications were considered in the statistical validity of the results. We calculated the required material supply with technical means of rehabilitation of patients with complicated and uncomplicated stoma. We substantiated the necessity of adequate preparation of a patient for the upcoming imposition of stoma and rational management of the postoperative period, timely prevention and correction of postoperative complications. As a consequence earlier and more complete rehabilitation of patients can be achieved and financial costs can be reduced.

Key words: *intestinal stoma, postoperative complications, provision of technical means of rehabilitation.*

Введение. По данным ВОЗ, число стомированных пациентов в России приближается к 180 тыс. человек [10]. Это число неуклонно увеличивается в связи с постоянным ростом распространенности нозологий, приводящих к формированию противоестественного заднего прохода. Наибольшее значение, по-прежнему имеет колоректальный рак (КРР) (около 90 % оперативных вмешательств) и воспалительные заболевания толстого кишечника [11]. Рост числа пациентов колопроктологического профиля заставляет непрерывно развиваться медицинскую науку и практику в плане оказания помощи этой категории больных [12]. Разработаны современные многоуровневые скрининговые системы злокачественных новообразований, доступные по соотношению «цена-качество», направленные на выявление не только ранних стадий КРР, но и факторов, способствующих его развитию [2, 6, 19, 20]. Разработаны и внедрены препараты для достижения достаточно стойкой ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника, со снижением уровня осложнений, приводящих к наложению стомы [1]. Помимо этого, развитие медицинских технологий привело к улучшению качества жизни данной категории пациентов, с помощью разработки специальных систем питания, многоуровневых методик социальной и психологической реабилитации и, как следствие, повлияло на продолжительность жизни [4, 8, 18, 15].

Однако, рост распространенности заболеваний толстой кишки опережает успехи своевременной диагностики и приводит к увеличению абсолютного количества оперированных больных и одновременно числа специалистов, участвующих в оказании им помощи [9]. Ежегодно в мире регистрируется до 800 тыс. новых случаев злокачественных новообразований кишечника [7], лечение части которых заканчивается наложением постоянной или временной стомы. При увеличении числа оперативных вмешательств, процент развития ранних и поздних послеоперационных осложнений остается достаточно высоким [3] вследствие отсутствия должной предоперационной подготовки, и адекватного ведения послеоперационного периода [5, 16, 17]. В частности, такие осложнения, как стриктуры стомы и свищи (рис.) ухудшают качество жизни и приводят к рецидивам обтурационной кишечной непроходимости.



А



Б

Рис. Виды осложненных стом: А – стриктура стомы; Б – свищи стомы

Оперативные вмешательства по поводу осложнений данных заболеваний, в частности кишечной непроходимости, нередко выполняются вне специализированных колопроктологических и онкологических стационаров и требуют разработки и совершенствования существующих алгоритмов ведения в периоперационном периоде [3, 14]. Необходим тщательный учет факторов, влияющих на возникновение ранних и поздних осложнений со стороны кишечной стомы, для значительного облегчения течения послеоперационного периода, более быстрой физической, психологической и социальной реабилитации больных [4, 13], а также снижения стоимости государственного обеспечения по программам социального страхования.

Цель: проанализировать результаты лечения пациентов, оперированных по поводу заболеваний толстой кишки с наложением кишечных стом, оценить эффективность периоперационной подготовки, а также факторы, влияющие на возникновение ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Материалы и методы исследования. Обследовано 100 пациентов, оперированных в стационарах города Астрахани и области по поводу различных нозологических форм, послуживших показаниями к операциям: колоректальный рак различной локализации (86 человек), болезнь Крона (4 человека), болезнь Гиршпрунга (2 человека), тромбоз мезентериальных сосудов (1 человек), осложнения дивертикулярной болезни (2 человека), а также доброкачественные опухоли толстой кишки (5 человек). Все больные обратились в кабинет стомированных пациентов ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» (ГБУЗ АО АМОКБ) с 2012 по 2015 гг.

Анализ проводили у пациентов, перенесших оперативное вмешательство в плановом (62 человека) и экстренном (38 человек) порядке. Распределение больных по полу и возрастным группам представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу и возрастным группам

Категории	Группа планово прооперированных пациентов, n	Группа экстренно прооперированных пациентов, n
Мужчины	20 (32,3 %)	14 (36,8 %)
Женщины	42 (67,7 %)	24 (63,2 %)
Возраст до 60 лет	12 (19,4 %)	12 (31,6 %)
Возраст более 60 лет	50 (80,6 %)	26 (68,4 %)

Показания к экстренному оперативному лечению были следующие осложнения указанных заболеваний: кишечная непроходимость опухолевого генеза – 24 пациента, разлитой перитонит на фоне перфорации толстой кишки – 12 пациентов, кишечное кровотечение – 2 пациента. Был изучен анамнез каждого пациента, выявлено и зафиксировано наличие сопутствующей патологии. Помимо этого уточнялось наличие предоперационной подготовки, разметки брюшной стенки перед проведением колостомии либо илеостомии, объем операции, проведение обучения по уходу за стомой в раннем послеоперационном периоде. Была произведена оценка возникших ранних и поздних послеоперационных осложнений с выявлением способствующих этому факторов.

Проводилось клиническое обследование пациентов, сбор анамнестических данных, ректоскопия либо ректороманоскопия культи кишки, проктография, УЗИ и компьютерная томографии органов брюшной полости и малого таза. Пациентам проведено анкетирование по оценке послеоперационного периода по оригинальным анкетам для стомированных больных. Был произведен подсчет необходимых технических средств реабилитации (ТСР) с учетом наличия и особенностей послеоперационных осложнений. Полученные значения подвергнуты статистическому анализу. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы BIOSTAT. Для определения статистической значимости использован критерий χ^2 (по формуле Holdene), учитывая малый объем выборок, с поправкой Йетса на непрерывность выборки. Значение «р», соответствующее величине χ^2 , определялось с учетом одной степени свободы. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Проанализировав медицинскую документацию ГБУЗ АО АМОКБ было выяснено, что у 100 посетивших кабинет стомированных пациентов, имеется преобладание случаев плановых оперативных вмешательств (62 %). Несколько преобладают женщины (66 %). Средний возраст пациентов – старше 60 лет (76 %). На момент исследования срок после оперативного вмешательства составил: в группе плановых больных больше 3 месяцев с момента операции – 43 (69,4 %) человека, менее 3 месяцев – 19 (30,6 %) человек. В группе оперированных по экстренным показаниям этот показатель – 25 (65,8 %) человек и 13 (34,2 %) человек, соответственно.

Основные виды перенесенных оперативных вмешательств представлены в таблице 2.

Таблица 2

Основные виды оперативного лечения

Вид операции	Количество прооперированных пациентов, n
Передняя и низкая передняя резекция прямой кишки по поводу злокачественных новообразований с формированием временной превентивной стомы	15
Операция Гартмана	37
Гемиколэктомия	14
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	19
Паллиативные и симптоматические оперативные вмешательства с наложением кишечных стом	12

У некоторых пациентов проводилось несколько оперативных вмешательств с наложением кишечных стом ввиду сочетания осложнений заболеваний и многоэтапности хирургического лечения. Причем, в обеих группах преобладает проведение операции Гартмана - 32,3 % плановых и 44,7% среди экстренных оперативных вмешательств.

В плановом порядке проводились также передняя резекция прямой кишки (24,2 %) и брюшно-промежностная экстирпация (25,8 %), а в экстренном порядке – гемиколэктомия (23,7 %) и паллиативные операции с формированием двустольной стомы (18,4 %). У 2 пациентов в экстренном порядке были наложены илеостомы. В предоперационном периоде всем плановым больным была проведена коррекция основных клинических показателей и у 12 (19,4 %) пациентов была проведена предварительная разметка брюшной стенки с определением оптимального места наложения стомы. Ранних и поздних послеоперационных перистомальных осложнений в этой группе пациентов не зафиксировано. У экстренных пациентов предоперационная подготовка была минимизирована и предварительной разметки не проводилось практически ни в одном случае.

Проведение послеоперационного обучения по уходу за стомой проводилось всем пациентам при посещении кабинета реабилитации стомированных пациентов. Однако в срок менее 1 месяца после операции обучение прошел только 21 (33,9 %) плановый пациент и 16 (42 %) экстренных пациентов, остальные пациенты обращались в кабинет в более поздние сроки после перенесенной операции.

В послеоперационном периоде у пациентов наблюдались ранние и поздние послеоперационные осложнения. К первой группе относились несостоятельность анастомоза, желудочно-кишечные кровотечения, гнойные осложнения с формированием абсцессов различной локализации, послеоперационная кишечная непроходимость, перистомальные дерматиты. В группе плановых пациентов ранние осложнения встречались у 13 (21 %) пациентов, в группе экстренных пациентов осложнения возникали чаще – у 11 (28,9 %) больных. Среди поздних послеоперационных осложнений наблюдались рубцовый стеноз стомы, эвагинация стомы, парастомальные грыжи, лигатурные, ректо-вагинальные и парастомальные свищи, перистомальные дерматиты. В группе плановых пациентов поздние осложнения встречались у 18 (29 %) пациентов, в группе экстренных – у 13 (34,2 %). Следует учитывать, что у некоторых пациентов наблюдалось сочетание ранних и поздних осложнений. Проведение реконструктивной операции было возможно после плановых оперативных вмешательств у 32 (51,6 %) пациентов, после экстренных – у 23 (60,5 %) пациентов.

Выявлены и изучены факторы, которые могли оказать влияние на течение послеоперационного периода у стомированных больных (табл. 3).

Таблица 3

Сопутствующие заболевания и факторы, учтенные при анализе послеоперационного периода

Сопутствующий фактор	Количество в группе плановых пациентов, n	Количество в группе экстренных пациентов, n
1	2	3
Ожирение	11 (17,7 %)	4 (10,5 %)
Сахарный диабет 1,2 типа	18 (29 %)	6 (15,8 %)
Прием гормональных препаратов (глюкокортикоиды)	2 (3,2 %)	2 (5,3 %)
Хронический неинфекционный колит	17 (27,4 %)	11 (28,9 %)
Долихоколон	5 (8,1 %)	3 (7,9 %)
Хронический запор	26 (41,9 %)	13 (34,2 %)

1	2	3
Наличие перитонита во время операции	2 (3,2 %, местный перитонит)	12 (31,6 %, распространенный перитонит)
Наличие метастатических и синхронных онкологических заболеваний, а также внекишечных метастатических поражений	13 (20,97 %)	7 (18,4 %)

Была проведена статистическая обработка данных с определением зависимости возникновения ранних и поздних послеоперационных осложнений от наличия сопутствующей патологии с помощью критерия χ^2 . В обеих изучаемых группах у лиц с ожирением ($n = 15$) осложнения развились в 11 (73,3 %) случаях, а в группе лиц без ожирения ($n = 85$), наблюдались у 21 (24,7 %) больного. При статистической обработке различие достоверно ($\chi^2 = 5,753$, при уровне значимости 3,841; $p < 0,05$). В этой группе наиболее часто встречались перистомальные грыжи и перистомальные дерматиты.

При изучении зависимости от других факторов также установлены определенные закономерности. Наличие сахарного диабета ($n = 24$) достоверно сказывалось на развитии осложнений ($\chi^2 = 6,094$, $p < 0,05$). Наиболее часто встречались гнойные осложнения и перистомальные дерматиты. Другим значимым фактором служило наличие хронического колита ($n = 28$) – осложнения развились в 19 случаях (67,9 %), критерий $\chi^2 = 10,408$, $p < 0,01$. Среди осложнений наблюдались перистомальные свищи, стриктуры стомы. Другим достоверным фактором развития осложнений было наличие долихоколон ($n = 8$) осложнения развились в 7 случаях (87,5 %), $\chi^2 = 4,634$, $p < 0,05$. Наиболее часто наблюдалась эвагинация стомы.

У лиц с хроническим запором ($n = 39$) осложнения развились в 21 (53,8 %) случае, а в группе лиц без хронического запора ($n = 61$), наблюдались у 11 (18 %) больных. При статистической обработке различие оказалось достоверным ($\chi^2 = 6,931$, $p < 0,01$). Наиболее часто наблюдались параколомические грыжи, перистомальные дерматиты. Также достоверные различия наблюдались в случаях заболеваний, осложненных перитонитом ($n = 14$). Осложнения развились в 11 (78,6 %) случаях, $\chi^2 = 6,555$, $p < 0,05$. Наиболее часто наблюдались гнойные осложнения, перистомальные дерматиты. При сопутствующей экстракишечной онкопатологии ($n = 20$) осложнения также развились чаще: 15 (75 %) случаев, $\chi^2 = 8,986$, $p < 0,01$. Наиболее часто наблюдались различные виды свищей и желудочно-кишечные кровотечения.

При анализе других факторов различие оказалось недостоверным ($p > 0,05$), и влияние данных факторов на развитие осложнений в изученной группе не установлено. В частности, у лиц, принимающих гормональные препараты ($n = 4$) осложнения развились в 1 (25 %) случае, а в группе лиц, не принимающих глюкокортикоиды ($n = 96$), наблюдались у 31 (32,3 %) больного. При статистической обработке различие оказалось недостоверным ($\chi^2 = 0,051$, при уровне значимости 3,841; $p > 0,05$).

Необходимо отметить, что предварительная разметка места формирования колостомы (у 12 пациентов –19,4 % от числа плановых пациентов) в наших наблюдениях позволила избежать развития послеоперационных осложнений ($\chi^2 = 4,224$, при уровне значимости 3,841; $p < 0,05$).

Также проведен анализ с использованием критерия χ^2 встречаемости осложнений в зависимости от срочности оперативного вмешательства (группы 62 плановых и 38 экстренных пациентов). Достоверность различий обнаружена только при развитии следующих осложнений, связанных с экстренностью операций: несостоятельность анастомоза – 3 пациента ($\chi^2 = 4,673$, при уровне значимости 3,841; $p < 0,05$); гнойные осложнения с формированием абсцессов – 5 пациентов ($\chi^2 = 7,570$, при уровне значимости 6,635; $p < 0,01$).

Таким образом, установлено, что развитие таких осложнений, как кишечные кровотечения, послеоперационная кишечная непроходимость, перистомальные дерматиты, формирование различных видов свищей, параколомические грыжи, эвагинации стомы, рубцовые стриктуры колостомы достоверно связано с установленными факторами, и практически не зависит от экстренности оперативного вмешательства.

Реабилитация стомированных пациентов предполагает использование технических средств реабилитации (ТСР). При неосложненном течении послеоперационного периода комплект средств по уходу за стомой включил в себя следующий достаточный минимум: однокомпонентные калоприемники, очиститель, защитный крем. Примерная стоимость комплекта составляла 2070 руб. в месяц (расчет стоимости осуществлялся путем подбора наименьшей цены продукта из всех представленных торговых фирм на сайте Ассоциации стомированных больных АСТОМ (<http://www.astommed.ru/search/node>) на 01.03.2016 г., таких, как Coloplast. Convatec. Абуцел,

В. Brown). При наличии ранних и поздних послеоперационных осложнений стомы приходилось расширять список ТСР и увеличить их количество, включая в последний дополнительно к основному перечню средств абсорбирующий порошок и заживляющий крем (при наличии различных видов дерматитов), применение конвексных калоприемников и адгезивных полуколец (при наличии паракалостомических грыж, эвагинаций стомы, ретракций стомы), что указано в таблице 4.

Таблица 4

Расчет затрат на обеспечение техническим средствами реабилитации

Вид осложнения (процент от общего количества осложнений)	Используемая продукция	Примерная стоимость в расчете на 1 месяц
1	2	3
Перистомальный дерматит (43,6 %)	Двухкомпонентный гидроколлоидный калоприемник	Пластина 1 упаковка (5 шт.) – 370 руб. Мешок открытый 1 упаковка (30 шт.) – 1 650 руб. Потребность на месяц – 10 пластин, 30 мешков
	Очиститель	1 флакон (180 мл) – 300 руб.
	Крем защитный	1 штука (60 г) – 300 руб.
	Пленка защитная	Спрей без содержания спирта 1 флакон (50 мл) – 1 550 руб.
	Паста-герметик без спирта	1 шт. (57 г) – 400 руб.
	Абсорбирующий порошок	1 шт. (29 г) – 230 руб.
	Местные антисептики и/или пероральные антибиотики («Банеоцин», «Цефран СТ», гидрокортизоновая мазь)	1 флакон – 332 руб. и более
		Итого из расчета на 1 месяц: 5 502 руб.
Парастомальные свищи (9 %)	Двухкомпонентный конвексный калоприемник	Пластина 1 упаковка (4 шт.) – 520 руб. Мешок открытый 1 упаковка (30 шт.) – 1 650 руб. Потребность на месяц – 10 пластин, 30 мешков
	Очиститель	1 флакон (180 мл) – 300 руб.
	Крем защитный	1 шт. (60 г) – 300 руб.
	Пленка защитная	1 шт. – 20 руб. Потребность на месяц – 10 шт.
	Адгезивные полукольца	1 шт. – 80 руб. Потребность на месяц – 10 шт.
	Антисептический раствор для промывания свища	1 флакон (100 мл) – от 9 руб. Потребность на месяц – 60 флаконов
		Итого из расчета на 1 мес.: 5 090 руб.
	Парастомальная грыжа (16,4 %)	Однокомпонентные приемники с гибким адгезивным фланцем
Очиститель		1 флакон (180 мл) – 300 руб.
Пленка защитная		1 шт. – 20 руб. Потребность на месяц – 30 шт.
Бандаж или эластичный пояс		От 300 руб.
		Итого из расчета на 1 мес.: 8 400 руб.
Эвагинация стомы (5,5 %)	Однокомпонентные прозрачные калоприемники	1 упаковка (5 шт.) – 490 руб. Потребность на месяц – 30 шт.
	Очиститель	1 флакон (180 мл) – 300 руб.
	Пленка защитная	1 шт. – 20 руб. Потребность на месяц – 30 шт.
	Бандаж или эластичный пояс	от 300 руб.
		Итого из расчета на 1 мес.: 4 140 руб.

1	2	3
Рубцовая стриктура стомы (3,6 %)	Двухкомпонентные калоприемники	Пластина 1 упаковка (5 шт.) – 370 руб. Мешок открытый 1 упаковка (30 шт.) – 1 650 руб. Потребность на месяц – 10 пластин, 30 мешков
	Очиститель	1 флакон (180 мл) – 300 руб.
	Пленка защитная	1 шт. – 20 руб. Потребность на месяц – 10 шт.
	Паста-герметик	1 шт. (57 г) – 400 руб.
	Слабительные препараты	от 55 руб.
		Итого из расчета на 1 мес.: 3 345 руб.
Расхождение кожно-слизистого шва (9,1 %)	Двухкомпонентные калоприемники	Пластина 1 упаковка (5 шт.) – 370 руб. Мешок открытый 1 упаковка (30 шт.) – 1 650 руб. Потребность на месяц – 10 пластин, 30 мешков
	Очиститель	1 флакон (180 мл) – 300 руб.
	Антисептический раствор	1 флакон (100 мл) – 12 руб. Потребность на месяц – 10 флаконов
	Антибактериальные средства (порошок «Банеоцин»)	1 флакон – 332 руб.
	Паста-герметик	1 шт. (57 г) – 400 руб.
		Итого из расчета на 1 мес.: 3 542 руб.
Неосложненная стома (стандартный минимум расчета)	Однокомпонентные калоприемники	1 упаковка (10 шт.) – 490 руб. Потребность на месяц – 30 шт.
	Очиститель	1 флакон (180 мл) – 300 руб.
	Крем защитный	1 шт. (60 г) – 300 руб.
		Итого из расчета на 1 мес.: 2 070 руб.

Исходя из таблицы видно, что затраты на обеспечение техническими средствами реабилитации пациентов с осложненными стомами могут увеличиваться до 400 %. В частности, при анализе исследуемой нами группы оказалось, что затраты на ТСР для пациента без осложнений стомы составили в среднем $2\,070 \pm 50$ руб., а при развитии осложнений – $5\,502 \pm 50$ руб.

Выводы.

1. При вычислении зависимости между различными характеристиками пациентов и наличием ранних и поздних послеоперационных осложнений с помощью критерия χ^2 выявлены достоверные различия, и, соответственно, прямая зависимость развития осложнений при наличии таких заболеваний, как хронический колит, хронические запоры, сахарный диабет 1, 2 типа, ожирение, наличие долихоколон, а также при наличии явлений перитонита, сопутствующей онкологической патологии либо метастатических поражений.

2. Установлено, что развитие таких осложнений, как кишечные кровотечения, послеоперационная кишечная непроходимость, перистомальные дерматиты, формирование различных видов свищей, параколостомические грыжи, эвагинации стомы, рубцовые стриктуры колостомы достоверно связано с установленными факторами, и практически не зависит от экстренности оперативного вмешательства. В то же время развитие следующих осложнений: несостоятельность анастомоза, гнойные осложнения с формированием абсцессов было связано именно с экстренностью вмешательства и мало зависело от других сопутствующих факторов.

3. Проведение реконструктивной операции возможно после плановых оперативных вмешательств у 32 (51,6 %) пациентов, после экстренных – у 23 (60,5 %) пациентов, что связано с объемом проведенного оперативного лечения, радикальностью онкологических резекций, а также наличием сопутствующей патологии и послеоперационных осложнений. Процент реконструктивных операций выше в группе экстренных пациентов, с учетом применения многоэтапной хирургической тактики.

4. У 12 пациентов с предоперационной разметкой передней брюшной стенки и скомпенсированной сопутствующей патологией не наблюдалось ранних и поздних послеоперационных осложнений.

5. У пациентов с имеющимися ранними и поздними послеоперационными осложнениями список технических средств реабилитации был вынужденно расширен за счет дополнительных средств по уходу, причем увеличение затрат отмечалось до 400 %.

Список литературы

1. Арамисова, Р. М., Презентация «Воспалительные заболевания кишечника». – Режим доступа : http://www.kbsu/docs/medf/kgt/kgt_gastro1.pdf, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 24.11.2015.
2. Захараш, М. П. Скрининг предраковых заболеваний и рака толстой кишки : методические рекомендации / М. П. Захараш, Н. В. Харченко, С. В. Музыка. – Киев : Медицина, 2010. – 18 с.
3. Калашникова, И. А. Алгоритмы диагностики и лечения осложнений кишечной стомы / И. А. Калашникова, С. И. Ачкасов // Колопроктология. – 2009. – № 3 (29). – С. 8–15
4. Калашникова, И. А. Научное обоснование организации медико-социальной помощи пациентам с кишечной стомой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Калашникова. – М., 2015. – 27 с.
5. Костенко Н. В. Некоторые аспекты медико-социальной реабилитации больных с кишечными стомами / Н. В. Костенко, В. И. Есин, Ю. П. Титова // Колопроктология. – 2015. – № S1 – С. 119–120.
6. Лемешко, З. А. Пятилетний опыт выявления патологии желудочно-кишечного тракта при ультразвуковом исследовании / З. А. Лемешко, Т. П. Турок, Н. И. Панина, Н. В. Аванесова // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т. 10, № 5. – С. 133.
7. Мартынюк, В. В. Рак ободочной кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) / В. В. Мартынюк // Практическая онкология. – 2000. – Т. 1, № 1 (01). – С. 3–9.
8. Программа ВОЗ, «SINDI», 2000. – Режим доступа : http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0011/119927/E70041R.pdf, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 24.11.2015.
9. Перевозчикова, Н. И., Реутова Е. В. Химиотерапия колоректального рака / Н. И. Перевозчикова, Е. В. Реутова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 22. – С. 73.
10. Суханов, В. Г. Социальная реабилитация пациентов со стомой / В. Г. Суханов. – М. : Наука, 2006. – 183 с.
11. Шельгин, Ю. А. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с кишечной стомой / Ю. А. Шельгин, С. И. Ачкасов, Э. В. Балобина, С. В. Васильев, Е. Г. Григорьев, М. Ю. Голубева, П. В. Еропкин, Б. Н. Жуков, И. А. Калашникова, В. Н. Кашников, Н. В. Костенко, В. Ф. Куликовский, А. В. Куляпин, Г. М. Манихас, А. И. Москалев, А. В. Муравьев, В. М. Тимербулатов, В. З. Тотиков, Д. А. Хубезов, Г. И. Чибисов, В. В. Яновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 528 с.
12. Caricato, M. Retrospective analyses of long-term defunctioning stoma complications after colorectal surgery / M. Caricato, F. Ausania, V. Ripetti, F. Bartolozzi, G. Campoli, R. Coppola // Colorectal Dis. – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 559–561.
13. Hoeflok, J. Health-Related Quality of Life in Community-Dwelling Persons Living With Enterocutaneous Fistulas / J. Hoeflok, M. Jaramillo, T. Li, N. Baxter // J. Wound Ostomy Continence Nurs. – 2015. – Vol. 42, № 6. – P. 607–613.
14. Kalashnikova, I. The development and use of algorithms for diagnosing and choosing treatment of ostomy complications: results of a prospective evaluation / I. Kalashnikova, S. Achkasov, S. Fadeeva, G. Vorobyev // Ostomy wound management. – 2011. – Vol. 57, № 1. – P. 20–27.
15. Kalashnikova, I. The role of online consultations in stoma care / I. Kalashnikova, S. Fadeeva // World council of enterostomal therapist journal. – 2012. – Vol. 32, № 4. – P. 36.
16. Nikberg, M. Prophylactic stoma mesh did not prevent parastomal hernias / M. Nikberg, I. Sverrisson, K. Tsimogiannis, A. Chabok, K. Smedh // Int. J. Colorectal Dis. – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1217–1222.
17. Shabbir, J. Stoma complications : a literature overview / J. Shabbir, D. C. Britton // Colorectal Dis. – 2010. – Vol. 12, № 10. – P. 958–964.
18. Winawer, S. WGO Practice Guidelines. Скрининг колоректального рака / S. Winawer, M. Classen, R. Lambert, M. Fried, P. Dite, K. L. Goh, F. Guarner, D. Lieberman, R. Eliakim, B. Levin, R. Saenz, A. G. Khan, I. Khalif, A. Lanas, G. Lindberg, M. J. O'Brien, G. Young, J. Krabshuis. – World Gastroenterology Organisation, 2008. – 17 p.
19. Yamamoto, M. Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods / M. Yamamoto, H. Nakama // Hepatogastroenterology. – 2000. – Vol. 47, № 32. – P. 396–399.
20. Zhang, B. Characteristics and survival rate of elderly patients with colorectal cancer detected by immunochemical occult blood screening / B. Zhang, A. Fattah, N. Nakama // Hepatogastroenterology. – 2000. – Vol. 47, № 32. – P. 414–418.

References

1. Aramisova R. M., Presentatsiya «Vospalitel'nye zabolevaniya kishechnika». [Inflammatory bowel disease] Available at: http://www.kbsu/docs/medf/kgt/kgt_gastro1.pdf, (accessed 24 November 2015).

2. Zakharchuk M. P., Kharchenko N. V., Muzyka S. V. Skrining predrakovykh zabolovaniy i raka tolstoy kishki: metodicheskie rekomendatsii [Screening of precancer and cancer of the large intestine: guidelines]. Kiev, Medicine, 2010, 18 p.
3. Kalashnikova I. A., Achkasov S. I. Algoritmy diagnostiki i lecheniya oslozhneniy kishhechnoy stomy [Algorithms of diagnostics and treatment of complications of intestinal stomas]. Koloproktologiya [Coloproctology], 2009, no. 3 (29), pp. 8–15.
4. Kalashnikova I. A. Nauchnoe obosnovanie organizatsii mediko-sotsial'noy pomoshchi patsientam s kishhechnoy stomoy. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Scientific substantiation of the organization of medical social care of patients with intestinal stoma. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2015, 27 p.
5. Kostenko N. V., Esin V. I., Titova Yu. P. Nekotorye aspekty mediko-sotsial'noy reabilitatsii bol'nykh s kishhechnymi stomami [Some aspects of medico-social rehabilitation of patients with intestinal stomas]. Koloproktologiya, 2015, no. S1, pp. 119–120.
6. Lemeshko Z. A., Turok T. P., Panina N. I., Avanesova N. V. Pyatiletniy opyt vyyavleniya patologii zheludochno-kishhechnogo trakta pri ul'trazvu-kovom issledovanii [Five years of experience in pathology of the gastrointestinal tract with ultrasound]. Rossiyskiy zhurnal gastro-enterologii gepatologii, koloproktologii, 2000, vol. 10, no. 5, p. 133.
7. Martynyuk V. V. Rak obodochnoy kishki (zabolevaemost', smertnost', faktory riska, skrining) [Colon cancer (incidence, mortality, risk factors, screening)]. Prakticheskaya onkologiya [Practical oncology], 2000, vol. 1, no. 1 (01), pp. 3–9.
8. Programma VOZ, "SINDI", [The program of the World Health Organization, "SINDI"] 2000. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/119927/E70041R.pdf, (accessed 24 November 2015).
9. Perevozchikova N. I., Reutova E. V. Khimioterapiya kolorektal'nogo raka [Chemotherapy for colorectal cancer]. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal], 2001, vol. 9, no. 22, p. 73.
10. Sukhanov V. G. Sotsial'naya reabilitatsiya patsientov so stomoy [Social rehabilitation of patients with stoma]. Moscow, Nauka, 2006, 183 p.
11. Shelygin Yu. A., Achkasov S. I., Balobina E. V., Vasil'ev S. V., Grigor'ev E. G., Golubeva M. Yu., Eropkin P. V., Zhukov B. N., Kalashnikova I. A., Kashnikov V. N., Kostenko N. V., Kulikovskiy V. F., Kulyapin A. V., Manikhas G. M., Moskalev A. I., Murav'ev A. V., Timerbulatov V. M., Totikov V. Z., Khubezov D. A., Chibisov G. I., Yanovoy V. V. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu vzroslykh patsientov s kishhechnoy stomoy [Clinical practice guidelines for the management of adult patients with intestinal stoma]. Moscow, GEOTAR-media, 2015, 528 p.
12. Caricato M., Ausania F., Ripetti V., Bartolozzi F., Campoli G., Coppola R. Retrospective analyses of long-term defunctioning stoma complications after colorectal surgery. Colorectal Dis., 2007, vol. 9, no. 6, pp. 559–561.
13. Hoeflok J., Jaramillo M., Li T., Baxter N. Health-Related Quality of Life in Community-Dwelling Persons Living With Enterocutaneous Fistulas. J. Wound Ostomy Continence Nurs., 2015, vol. 42, no. 6, pp. 607–613.
14. Kalashnikova I., Achkasov S., Fadeeva S., Vorobyev G. The development and use of algorithms for diagnosing and choosing treatment of ostomy complications: results of a prospective evaluation. Ostomy wound management, 2011, vol. 57, no. 1, pp. 20–27.
15. Kalashnikova I., Fadeeva S. The role of online consultations in stoma care. World council of enterostomal therapist journal, 2012, vol. 32, no. 4, pp. 36.
16. Nikberg M., Sverrisson I., Tsimogiannis K., Chabok A., Smedh K. Prophylactic stoma mesh did not prevent parastomal hernias. Int. J. Colorectal Dis., 2015, vol. 30, no. 9, pp. 1217–1222.
17. Shabbir J., Britton D. C. Stoma complications : a literature overview. Colorectal Dis., 2010, vol. 12, no. 10, pp. 958–964.
18. Winawer S., Classen M., Lambert R., Fried M., Dite P., Goh K. L., Guarner F., Lieberman D., Eliakim R., Levin B., Saenz R., Khan A. G., Khalif I., Lanos A., Lindberg G., O'Brien M. J., Young G., Krabshuis J. WGO Practice Guidelines. Screening of colorectal cancer. World Gastroenterology Organisation, 2008, pp. 17.
19. Yamamoto M., Nakama H. Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods. Hepatogastroenterology, 2000, vol. 47, no. 32, pp. 396–399.
20. Zhang B., Fattah A., Nakama N. Characteristics and survival rate of elderly patients with colorectal cancer detected by immuno-chemical occult blood screening. Hepatogastroenterology, 2000, vol. 47, no. 32, pp. 414–418.

**ОСТЕОХОНДРОПЛАСТИЧЕСКАЯ ТРАХЕОПАТИЯ – ПАТОМОРФОЗ
ПРОТЯЖЕННОГО ЛАРИНГОТРАХЕАЛЬНОГО СТЕНОЗА**

Назарочкин Юрий Валерианович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Астраханского филиала ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», Россия, 414040, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2А, тел.: (8512) 25-33-08, e-mail: nazarochkin@gmail.com.

Гриб Михаил Андреевич, врач-оториноларинголог, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414040, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2А, тел.: (8512) 25-33-08, e-mail: lazer@astranet.ru.

Валеева Валентина Яковлевна, врач-оториноларинголог, ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 10», Россия, 414013 г. Астрахань, ул. Силикатная, д. 26, тел.: (8512) 31-77-33, e-mail: muzgp10@rambler.ru.

Бутырина Елена Владимировна, врач-патологоанатом, ГБУЗ АО «Патологоанатомическое бюро», Россия, 414056, г. Астрахань, проезд Вокзальный, д. 2, тел.: (8512) 25-62-97, e-mail: cpab@mail.ru.

Обьетанов Антон Андреевич, научный сотрудник, астраханский филиал ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», 414040, Астрахань, Татищева 2А, тел.: (8512) 25-33-08, e-mail: af_scco@mail.ru.

Развитие остеохондропластической трансформации стенки гортани и трахеи рассматривается как единый патоморфологический процесс, связанный с хроническим воспалением. Анализ литературных данных и клинические наблюдения предполагают взаимосвязь плоскоклеточной гиперплазии эпителия верхних дыхательных путей с деструктивным хондроперихондритом гортани и трахеи, остеохондропластическими изменениями, протекающими на фоне протяженного ларинготрахеального стеноза. Приведен пример успешной этапной хирургической коррекции ларинготрахеального стеноза у больного остеохондропластической трахеопатией.

Ключевые слова: остеохондропластическая трахеопатия, ларинготрахеальный стеноз, хондроперихондрит.

**OSTEOCHONDROPLASTIC TRACHEOPATHY – PATHOMORPHISM
OF THE EXTENDED LARYNGOTRACHEAL STENOSIS**

Nazarochkin Yuriy Valerianovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Chief of Astrakhan branch of the Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology of the FMBA of Russia, 2A Tatishchev St., Astrakhan, 414040, Russia, tel.: (8512) 25-33-08, e-mail: nazarochkin@gmail.com.

Grib Michail Andreevich, otorhinolaryngologist, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2A Tatishchev St., Astrakhan, 414040, Russia, tel.: (8512)25-33-08, e-mail: lazer@astranet.ru.

Valeeva Valentina Yakovlevna, otorhinolaryngologist, Municipal Polyclinic № 10; 26 Silikatnaya St., Astrakhan, 414013, Russia, tel.: (8512) 31-77-33, e-mail: muzgp10@rambler.ru.

Butyrina Elena Vladimirovna, morbid anatomist, Regional State Bureau of Pathologic Anatomy, 2, Vokzal'nyy Lane, Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 25-62-97, e-mail: cpab@mail.ru.

Ob'etanov Anton Andreevich, research associate, Astrakhan branch of the Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology of the FMBA of Russia, 2A Tatishchev St., Astrakhan, 414040, Russia, tel.: (8512) 25-33-08, e-mail: af_scco@mail.ru.

The development of an osteochondroplastic transformation of the wall of the larynx and trachea is considered a united pathomorphologic process connected with chronic inflammation. The analysis of literary and clinical data allows assuming the correlation of a planocellular hyperplasia of the upper airway epithelium with destructive laryngeal and tracheal chondroperichondritis, osteochondroplastic changes on the background of an extended laryngotracheal stenosis. An example of a successful step-by-step surgical correction of the laryngotracheal stenosis in a patient with osteochondroplastic tracheopathy is given in the article.

Key words: osteochondroplastic tracheopathy, laryngotracheal stenosis, chondroperichondritis.

Остеохондропластическая трахеопатия (tracheopathia osteochondroplastica) (ОТ) – очаговые или диффузные дегенеративные изменения стенки трахеи и крупных бронхов, напоминающие, по образному описанию Т. Уокоуата и соавторов [26], – «сад камней» и сопровождающиеся плоскоклеточной метаплазией слизистой оболочки. ОТ считается редким неклассифицированным заболеванием с «неясной причиной и длительным течением» (J 98.0), что позволило включить ее в перечень «орфанной» патологии [9]. В развитии ОТ участвуют инфекционный фактор и хроническое рецидивирующее воспаление верхних дыхательных путей (ВДП) [6, 15]. Клиническая картина зависит от выраженности дыхательных нарушений, что предполагает выявление ОТ при эндоскопических исследованиях, интубации трахеи, томографии, либо при аутопсии: на 1 000 бронхоскопий приходится 2–7 случаев выявления заболевания; прижизненно фиксируют не более 5 % случаев ОТ [8, 16].

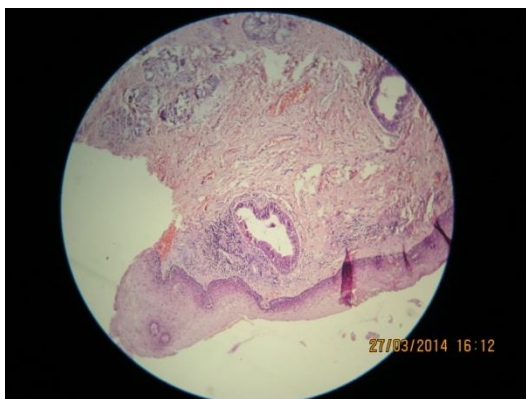
Развитие стеноза дыхательных путей у больных ОТ является неблагоприятным признаком и отражает прогрессирующее течение заболевания [3, 5, 7, 15]. Последнее встречается нечасто, но именно эта форма заболевания является причиной необратимого коллапса легкого и показанием к легочной трансплантации [1]. Ниже представлен клинический пример.

Больной В., 64 года, госпитализирован в Астраханский филиал ФБГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» для планового хирургического лечения хронического гиперпластического ларингита (лейкоплакия), осложненного протяженным ларинготрахеальным стенозом. Около 5 лет назад в городском ЛОР-отделении больному иссекли участок голосовой складки, что привело к формированию в течение полугода подскладочного стеноза. Попытка коррекции стеноза (ларинготрахеофиссура, стентирование по Монтгомери Т-образной трубкой) была неудачна в связи с прогрессированием гиперпластического ларингита после деканюляции. В последующем отмечено ухудшение состояния в связи с распространением трансформированной слизистой оболочки на верхнешейный отдел трахеи на уровне ларинготрахеофиссуры, прогрессированием явлений стеноза (одышка смешанного типа, кашель продолжительными приступами, отделение вязкой мокроты). Результаты фиброларинготрахеоскопии свидетельствуют о наличии в подголосовом отделе гортани диффузной гиперплазии слизистой оболочки, отдельных полиповидных разрастаний, obturiruyuschih просвет. На уровне нижнего края ларинготрахеофиссуры диаметр просвета составлял не более 6–7 мм, ниже – 7–8 мм, боковые и задняя стенки трахеи утратили хрящевой рисунок, слизистая оболочка диффузно утолщена, гиперемирована. От 8 кольца до бифуркации просвет трахеи составляет 1,6–2,0 см, хрящевой рисунок сглажен.

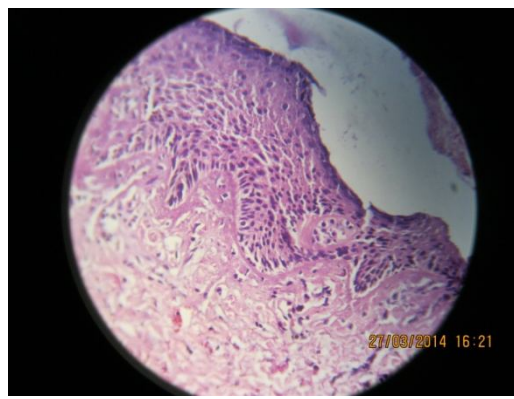
При гистологическом исследовании обнаружена плоскоклеточная метаплазия эпителия с лимфоидной инфильтрацией. Диагноз: «Хронический гиперпластический ларингит, протяженный ларинготрахеальный стеноз (компенсированный), ларинготрахеофиссура».

Пациент прооперирован. Стеноз рассечен от дистального угла ларинготрахеофиссуры книзу: консистенция трахеальных колец костная. Нижняя граница стеноза находится на уровне 7–8 колец трахеи – ниже яремной вырезки грудины на 2–3 см (больной – гиперстеник с «короткой» шейей). От 9 кольца книзу просвет трахеи до 2 см, стенка без признаков патологии. От гортани до 8 кольца трахеи слизистая оболочка «кожистого» строения (при последующем гистологическом исследовании – лейкоплакия). Стенка шейного отдела трахеи резко уплотнена, трахеальные кольца костной плотности, редуцированы. Произведено продольное рассечение трахеи от 1 до 8 колец на 2–4–8–10 часах с расширением просвета. Иссечены участки измененной слизистой оболочки. Произведена резекция дуги перстневидного хряща, последний в состоянии костной дегенерации, просвет резко сужен. Щитовидный хрящ разрушен, остатки его пластин с трудом обнаружены в окружающих мягких тканях. Сформирована ларинготрахеофиссура, просвет стентирован по Монтгомери Т-образной трубкой (внутренний диаметр 16 мм) от вестибулярного отдела гортани до грудного отдела трахеи.

Гистологическое исследование показало следующее: стенка трахеи (рис. 1а) – грубая волокнистая соединительная ткань с очагами оссификации и лимфоидной инфильтрацией; слизистая оболочка (рис. 1б) – лейкоплакия. Послеоперационный период удовлетворительный, больной выписан из стационара на 8 сутки. Проводилось амбулаторное наблюдение с эндоскопическим контролем. Через 4 месяца Т-образный стент был удален. Просвет гортани на уровне вестибулярного и подскладочного отделов 1,2–1,5 см, шейного отдела трахеи – 1,8–2,0 см. Стенка имеет вид «сада камней» (округлые очаги 0,5 × 0,6 см), бугристая, слизистая оболочка без признаков полиповидных разрастаний (рис. 2). После операции приступы кашля стали редкими, исчезла одышка, больной вернулся к выполнению профессиональных обязанностей. Выполнена послойная мышечно-кожная пластика ларинготрахеофиссуры.



а



б

Рис. 1. Микропрепараты трахеи больного В., 64 г.

Рис. 1а. Микропрепарат стенки трахеи, увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином. Грубая волокнистая соединительная ткань с очагами оссификации, миелопоподобными полостями, лимфоидной инфильтрацией

Рис. 1б. Микропрепарат слизистой оболочки трахеи, увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином. Плоскоклеточная гиперплазия эпителия трахеи

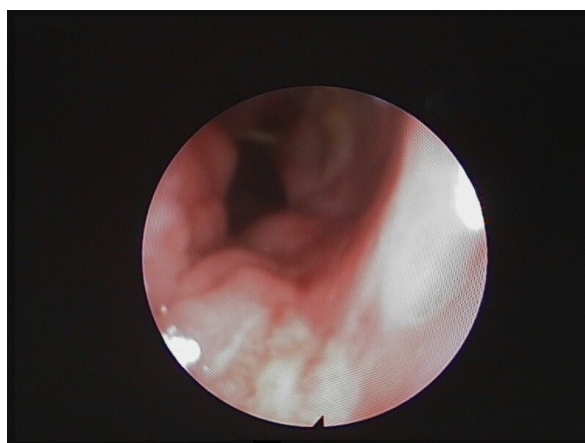


Рис. 2. Эндоскопическая картина через 4 месяца после ларинготрахеопластики у больного В., 64 г. Просвет верхнешейного отдела трахеи и подголосового отдела гортани: остеохондропластические очаги и диффузная рубцовая деформация трахеи

ОТ известна более 150 лет (Rokitanski, 1855; Wilks, 1857; R. Virchow, 1863; L. Ashoff-Freiburg, 1910; Dalgaard, 1947; Secrest, 1964 и др.). R. Virchow описал узловый эктопический рост хрящевой ткани с кальцификацией или оссификацией [25], а L. Aschoff-Freiburg принадлежит описание плоскоклеточной метаплазии слизистой оболочки трахеи, сопровождающейся оссификацией соединительной ткани [2]. Изолированные поражения стенки трахеи встречаются у 42 % больных, крупных бронхов – у 6 % пациентов, комбинированные варианты – в 52 % случаев (поражения гортани редки) [16]. Очаговые образования стенки трахеи (от подскладочного отдела гортани до крупных бронхов) при гистологическом исследовании описывают как неспецифическое воспаление слизистой оболочки, «полипозные опухоли», «лимфоцитарную инфильтрацию подслизистого слоя с гиалинозом базальной мембраны» [16]. Наиболее постоянными морфологическими критериями ОТ являются очаги оссификации (58 %), плоскоклеточная метаплазия слизистой оболочки (48 %), пролиферация хрящевой ткани (38 %), кальциевые депозиты слизистой оболочки (20 %), признаки амилоидоза (13 %) [10]. На основе морфологических критериев выделяют узловую и диффузную ОТ (последняя представляет собой склероз трахеи с очагами оссификации без хондрогенеза – «атипичная» форма) [2, 23, 25].

ОТ описана у девочек 5 и 9 лет, что противоречит представлениям о развитии заболевания преимущественно у лиц пожилого возраста [19, 21]. Связь с наследственными факторами демонстрирует случай U. Prakash и соавторов [17]: развитие признаков обструкции трахеи и бронхов на фоне ОТ у матери и дочери. Упоминается об ОТ при врожденных аномалиях, ирритативных процессах химической или механической природы [16]. P. Saint-Blancar и соавторы [18] считают ОТ проявлением амилоидоза в узловой или диффузной форме. T. Yokoyama и соавторы (1987) предполагают сочетание ОТ с аденокарциномой легкого [26].

Иммунохимические исследования К. Tajima и соавторов [22] зафиксировали наличие костного матричного белка 2 типа (bone matrix protein – BMP-2) в мезенхимальных клетках и хондробластах, трансформирующего фактора роста β -1 (transformation growth factor – TGF β -1) – в хондроцитах и остеоцитах узлов. У больных ОТ повышаются концентрации С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов на фоне хронического воспаления [16]. Очевидно, последнее справедливо рассматривать как фоновую патологию, определяющую направление и темпы трансформации стенки ВДП. В пользу этой гипотезы свидетельствуют наблюдения «редких» случаев сочетания ОТ и грибковых инфекций (аспергиллеза, ботриомикоза), эпизоды гнойного трахеита как в дебюте ОТ, так и при развитии стеноза (в последнем случае трахеит приобретает стойкое рецидивирующее течение), дефицит IgA, длительная «фоновая» патология (силикоз, обструктивные заболевания легких, синуситы, озена, атрофический ринит и фарингит) [4, 6, 8, 12, 13, 24].

Активация механизмов кальцификации и пролиферации очагов остеохондрогенеза, очевидно, соответствует обострению хондроперихондрита, трахеомалиции и сужению трахеи. R. Lobo и соавторы [11] наблюдали пациента обструктивной болезнью легких и ОТ в течение 6 лет до момента гибели от сердечной декомпенсации (верификация при аутопсии). A. Molloy и соавторы [14] описали случай быстро прогрессирующего сужения трахеи – за 6 недель от 8 до 3 мм – плоскоклеточная метаплазия слизистой оболочки трахеи и очаги кальцификации в подслизистом слое. В наблюдении J. Y. Shih и соавторов [20] у больного ОТ и ботриомикозом вокруг очагов остеохондрогенеза на фоне хронического воспаления, более выраженного выше зоны стеноза, наблюдался перифокальный некроз с фрагментацией хрящевой ткани. После резекции гортани и трахеи в течение 2 месяцев проводилась искусственная вентиляция легких через трахеостому, на фоне пневмонии и ларинготрахеита отмечался повторный рост узлов. В описанном наблюдении лизис пластин щитовидного хряща и остеопластическая трансформация трахеи на фоне хронического воспаления с плоскоклеточной метаплазией слизистой оболочки привели к протяженному ларинготрахеальному стенозу.

Выводы.

1. Остеохондропластическая трахеопатия связана с предшествующим хроническим воспалением верхних дыхательных путей и их сужением, может встречаться в узловой и диффузной форме, не исключается их сочетание.
2. При диффузной форме остеохондропластической трахеопатии предполагается более протяженное сужение на фоне поражения слизистой оболочки и глубоких слоев стенки верхних дыхательных путей.
3. В основе диагностики и хирургического лечения больных остеохондропластической трахеопатии лежит коррекция стеноза верхних дыхательных путей и онкологические принципы.

Список литературы

1. Паршин, В. Д. Трансплантация ревааскуляризованного тиреоидотрахеодвудлегочного комплекса (экспериментальное исследование) / В. Д. Паршин, И. Л. Жидков, Д. В. Базаров, В. В. Паршин, С. С. Черный // Хирургия. – 2012. – № 8. – С. 9–12.
2. Aschoff-Freiburg, L. Ueber Tracheopatia Osteoplastica / L. Aschoff-Freiburg // Verh. Dtsch. Gesch. Pathol. – 1910. – № 14. – P. 125–127.
3. Bachy, A. An unusual cause of tracheal stenosis: diagnosis and management? Tracheopathia osteochondroplastic / A. Bachy, N. Saroul, C. Darcha, R. Bellini, T. Mom // Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. – 2012. – Vol. 129, № 4. – P. 211–213.
4. Dincer, H. Tracheobronchopathia osteochondroplastica and selective IgA deficiency / H. Dincer, J. Dunitz // J. Bronchology Interv. Pulmonol. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 54–56.
5. Hantous-Zannad, S. Tracheobronchopathia osteochondroplastica presenting as a respiratory insufficiency : diagnosis by bronchoscopy and MRI / S. Hantous-Zannad, L. Sebaï, A. Zidi, J. Ben Khelil, I. Mestiri // Eur. J. Radiol. – 2003. – Vol. 45, № 2. – P. 113–116.
6. Härmä, R. Tracheopathia chondro-osteoplastica. A clinical study of thirty cases / R. Härmä, S. Suurkari // Acta Otolaryngol. – 1977. – Vol. 84, № 1–2. – P. 118–123.

7. Hayes, D. Jr. Tracheopathia osteoplastica misdiagnosed as asthma / D. Hayes Jr. // *J. Asthma*. – 2007. – Vol. 44, № 4. – P. 253–255.
8. Jindal, S. Tracheobronchopathia osteochondroplastica – A rare or an overlooked entity? / S. Jindal, A. Nath, Z. Neyaz, S. Jaiswal // *Radiology Case*. – 2013. – Vol. 7, № 3. – P. 16–25.
9. Lazor, R. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. In: Orphanet encyclopedia. – Режим доступа : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.02.2016.
10. Leske, V. Tracheobronchopathia osteochondroplastica : a study of 41 patients / V. Leske, R. Lazor, D. Coetmeur, B. Crestani, G. Chatté, J. Cordier // *Medicine (Baltimore)*. – 2001. – Vol. 80, № 6. – P. 378–390.
11. Lobo, R. An unusual cause for recurrent chest infections / R. Lobo, E. Mulloy // *BMJ Case Rep*. – 2012. – № 10. – P. 10–11.
12. Magro, P. Association of tracheobronchopathia osteochondroplastica and ozène / P. Magro, G. Garand, B. Cattier, L. Renjard, C. Marquette, P. Diot // *Rev. Mal. Respir.* – 2007. – Vol. 24, № 7. – P. 883–887.
13. Mariotta, S. Spiral CT and endoscopic findings in a case of tracheobronchopathia osteochondroplastica / S. Mariotta, G. Pallone, G. Pedicelli, A. Bisetti // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 1997. – Vol. 21, № 3. – P. 418–420.
14. Molloy, A. Rapid progression of tracheal stenosis associated with tracheopathia osteochondroplastica / A. Molloy, J. McMahon // *Intensive Care Med*. – 1988. – Vol. 15, № 1. – P. 60–62.
15. Neumann, A. Clinical aspects of tracheopathia osteoplastica / A. Neumann, D. Kasper, H. J. Schultz-Coulon // *HNO*. – 2001. – Vol. 49, № 1. – P. 41–47.
16. Pinto, J. Osteochondroplastic tracheobronchopathy – report on 2 cases and bibliographic review / J. Pinto, L. da Silva, J. Delmer-Perfeito, J. dos Santos Soares // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2010. – Vol. 76, № 6. – P. 789–793.
17. Prakash, U. Tracheopathia osteoplastica : familial occurrence / U. Prakash, A. McCullough, E. Edell, D. Nienhuis // *Mayo Clin. Proc.* – 1989. – Vol. 64, № 9. – P. 1091–1096.
18. Saint-Blancard, P. Osteochondroplastic tracheobronchopathy : 5 cases / P. Saint-Blancard, F. Natali, F. Vaylet, G. Coutant, P. L'Her, R. Le Vagueresse // *Rev. Med. Interne*. – 1997. – Vol. 18, № 11. – P. 882–887.
19. Sant'Anna, C. Tracheobronchopathia osteochondroplastica in a 5 year-old girl / C. Sant'Anna, P. Pires-de-Mello, F. Morgado Mde, F. March Mde // *Indian Pediatr.* – 2012. – Vol. 49, № 12. – P. 985–986.
20. Shih, J. Y. Tracheal botryomycosis in a patient with tracheopathia osteochondroplastica / J. Y. Shih, P. R. Hsueh, Y. L. Chang, L. N. Lee, Y. C. Chen, M. F. Chen, K. T. Luh // *Thorax*. – 1998. – Vol. 53, № 1. – P. 73–76.
21. Simsek, P. Tracheobronchopathia osteochondroplastica in a 9-year-old girl / P. Simsek, U. Ozelik, F. Demirkazik, O. Unal, D. Orhan, A. Aslan // *Pediatr. Pulmonol.* – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 95–97.
22. Tajima, K. Immunohistochemical detection of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor beta-1 in tracheopathia osteochondroplastica / K. Tajima, M. Yamakawa, T. Katagiri, H. Sasaki // *Virchows Arch.* – 1997. – Vol. 431, № 5. – P. 359–363.
23. Toth, C. Tracheopathia osteoplastica. A 100-year-old mystery / C. Toth // *Pathologie*. – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 129–134.
24. Vilkmán, S. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. Report of a young man with severe disease and retrospective review of 18 cases / S. Vilkmán, T. Keistinen // *Respiration*. – 1995. – Vol. 62, № 3. – P. 151–154.
25. Virchow, R. Tracheopatia Osteoplastica // *Die Krankhaften Geschwulste*. 1st ed (vol. 1). – Berlin : Hirschwald, 1863. – 587 p.
26. Yokoyama, T. Tracheobronchopathia osteoplastica with «rock garden» findings on bronchoscopy / T. Yokoyama, H. Ninomiya, K. Tashiro, A. Kajiki // *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. – 1997. – Vol. 35, № 4. – P. 477–480.

References

1. Parshin V. D., Zhidkov I. L., Bazarov D. V., Parshin V. V., Chernyy S. S. Transplantatsiya revaskulyarizirovannogo tireotrakheodvulegochnogo kompleksa (eksperimental'noe issledovanie) [The transplantation of revascularized tracheolung complex: the experimental study]. *Khirurgiya [Surgery]*, 2012, no. 8, pp. 9–12.
2. Aschoff-Freiburg L. Ueber Tracheopatia Osteoplastica. *Verh. Dtsch. Gesch. Pathol.* 1910, no. 14, pp. 125–127.
3. Bachy A., Saroul N., Darcha C., Bellini R., Mom T. An unusual cause of tracheal stenosis: diagnosis and management? *Tracheopathia osteochondroplastic*. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.*, 2012, vol. 129, no. 4, pp. 211–213.
4. Dincer H., Dunitz J. Tracheobronchopathia osteochondroplastica and selective IgA deficiency. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.*, 2012, vol. 19, no. 1, pp. 54–56.
5. Hantous-Zannad S., Sebäi L., Zidi A., Ben Khelil J., Mestiri I. Tracheobronchopathia osteochondroplastica presenting as a respiratory insufficiency: diagnosis by bronchoscopy and MRI. *Eur. J. Radiol.*, 2003, vol. 45, no. 2, pp. 113–116.
6. Härmä R. A., Suurkari S. Tracheopathia chondro-osteoplastica. A clinical study of thirty cases. *Acta Otolaryngol.*, 1977, vol. 84, no. 1–2, pp. 118–123.
7. Hayes D. Jr. Tracheopathia osteoplastica misdiagnosed as asthma. *J. Asthma*, 2007, vol. 44, no. 4, pp. 253–255.

8. Jindal S., Nath A., Neyaz Z., Jaiswal S. Tracheobronchopathia osteochondroplastica – A rare or an overlooked entity? *Radiology Case*, 2013, vol. 7, no. 3, pp. 16–25.
9. Lazor R. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. In: *Orphanet encyclopedia*. Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php (accessed 01.02.2016).
10. Leske V., Lazor R., Coetmeur D., Crestani B., Chatté G., Cordier J. Tracheobronchopathia osteochondroplastica: a study of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2001, vol. 80, no. 6, pp. 378–390.
11. Lobo R., Mulloy E. An unusual cause for recurrent chest infections. *BMJ Case Rep.*, 2012, vol. 10, pp. 10–11.
12. Magro P., Garand G., Cattier B., Renjard L., Marquette C., Diot P. Association of tracheobronchopathia osteochondroplastica and ozone. *Rev. Mal. Respir.*, 2007, vol. 24, no. 7, pp. 883–887.
13. Mariotta S., Pallone G., Pedicelli G., Bisetti A. Spiral CT and endoscopic findings in a case of tracheobronchopathia osteochondroplastica. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1997, vol. 21, no. 3, pp. 418–420.
14. Molloy A., McMahon J. Rapid progression of tracheal stenosis associated with tracheopathia osteochondroplastica. *Intensive Care Med.*, 1988, vol. 15, no. 1, pp. 60–62.
15. Neumann A., Kasper D., Schultz-Coulon H. J. Clinical aspects of tracheopathia osteoplastica. *HNO*, 2001, vol. 49, no. 1, pp. 41–47.
16. Pinto J. A. da Silva L. C., Delmer-Perfeito J. P., dos Santos Soares J. Osteochondroplastic tracheobronchopathy - report on 2 cases and bibliographic review. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2010, vol. 76, no. 6, pp. 789–793.
17. Prakash U., McCullough A., Edell E., Nienhuis D. Tracheopathia osteoplastica: familial occurrence. *Mayo Clin. Proc.*, 1989, vol. 64, no. 9, pp. 1091–1096.
18. Saint-Blancard P., Natali F., Vaylet F., Coutant G., L'Her P., Le Vagueresse R. Osteochondroplastic tracheobronchopathy: 5 cases. *Rev. Med. Interne*, 1997, vol. 18, no. 11, pp. 882–887.
19. Sant'Anna C., Pires-de-Mello P., Morgado Mde F., March Mde F. Tracheobronchopathia osteochondroplastica in a 5 year-old girl. *Indian Pediatr.*, 2012, vol. 49, no. 12, pp. 985–986.
20. Shih J. Y., Hsueh P. R., Chang Y. L., Lee L. N., Chen Y. C., Chen M. F., Luh K. T. Tracheal botryomycosis in a patient with tracheopathia osteochondroplastica. *Thorax*, 1998, vol. 53, no. 1, pp. 73–76.
21. Simsek P., Ozcelik U., Demirkazik F., Unal O., Orhan D., Aslan A. Tracheobronchopathia osteochondroplastica in a 9-year-old girl. *Pediatr. Pulmonol.*, 2006, vol. 41, no. 1, pp. 95–97.
22. Tajima K., Yamakawa M., Katagiri T., Sasaki H. Immunohistochemical detection of bone morphogenetic protein-2 and transforming growth factor beta-1 in tracheopathia osteochondroplastica. *Virchows Arch.*, 1997, vol. 431, no. 5, pp. 359–363.
23. Toth C. Tracheopathia osteoplastica. A 100-year-old mystery. *Pathologie*, 2012, vol. 33, no. 2, pp. 129–134.
24. Vilkmán S., Keistinen T. Tracheobronchopathia osteochondroplastica. Report of a young man with severe disease and retrospective review of 18 cases. *Respiration*, 1995, vol. 62, no. 3, pp. 151–154.
25. Virchow R. Tracheopathia Osteoplastica. In: *Die Krankhaften Geschwulste*. 1st ed. (vol. 1). Berlin: Hirschwald, 1863, 587 p.
26. Yokoyama T., Ninomiya H., Tashiro K., Kajiki A. Tracheobronchopathia osteoplastica with “rock garden” findings on bronchoscopy. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*, 1997, vol. 35, no. 4, pp. 477–480.

УДК 616.126-002-07-08-089

14.03.00 – Медико-биологические науки

© О.В. Петрова, Е.Р. Жукова, О.И. Мурыгина,
Е.В. Смельцова, О.Г. Бондаренкова, А.В. Ушаков,
С.А. Шашин, В.А. Зурнаджянц, Д.Г. Тарасов, 2016

**РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ И ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА
У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ
ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
АВТОМАТИЧЕСКОГО БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗАТОРА «ILAB 300 PLUS»**

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.

Жукова Елена Робертовна, врач клинической лабораторной диагностики, 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.

Мурыгина Ольга Игоревна, врач клинической лабораторной диагностики, 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.

Смельцова Екатерина Вячеславовна, фельдшер-лаборант, 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.

Бондаренкова Ольга Геннадьевна, заведующая организационно-методическим отделом, 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.

Ушков Алексей Викторович, врач клинической лабораторной диагностики, Филиал «Нижне-волжский Лабораторный Центр» ООО «КДЛ ДОМОДЕДОВО-ТЕСТ», Россия, 414035, г. Астрахань, ул. Савушкина, д. 32 Б литер Г, тел.: 8-917-089-58-28, e-mail: students_asma@mail.ru.

Шашин Сергей Александрович, доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-10-00, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru; доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-21, e-mail: agma@astranet.ru.

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-51-46, e-mail: agma@astranet.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.

Отечественные и зарубежные профессиональные сообщества специалистов лабораторной диагностики рекомендуют каждой лаборатории разработать или подтвердить имеющиеся в литературе референтные интервалы для каждого используемого в работе показателя. С учетом значения глюкозы и общего холестерина в углеводном и липидном обмене и согласно имеющимся стандартам установлены референтные интервалы глюкозы и общего холестерина у взрослого населения Астраханской области, которые были сопоставлены со сведениями других авторов и с рекомендациями, представленными в инструкции к набору реактивов для определения глюкозы и общего холестерина. Глюкоза и общий холестерин у взрослого населения Астраханской области исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе «Ilab 300 plus» («Instrumentation Laboratory», США). Установлено, что эти параметры не зависят от пола и возраста пациентов. Использование референтных интервалов общего холестерина, указанного в инструкции к набору фирмой-производителем, может привести к неправильной интерпретации результатов, а, следовательно, к ошибочной оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Установленные средние значения и интервалы глюкозы и общего холестерина могут быть использованы в качестве референтных в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань), так как были разработаны с учетом всех особенностей формирования референтных групп и стандартизации всех этапов лабораторных исследований.

Ключевые слова: референтные значения, глюкоза, общий холестерин, взрослое население, Астраханская область, автоматический биохимический анализатор «Ilab 300 plus».

REFERENCE VALUES OF GLUCOSE AND TOTAL CHOLESTEROL WHEN USING AUTOMATIC BIOCHEMICAL ANALYZER “ILAB 300 PLUS”

Petrova Ol'ga V., Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical and Diagnostic Laboratory, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru.

Zhukova Elena R., physician of clinical laboratory diagnostics, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha, Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Murygina Ol'ga I., physician of clinical laboratory diagnostics, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha, Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Smel'tsova Ekaterina V., medical technologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha, Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Bondarenkova Ol'ga G., Head of organizational and methodical department, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha, Astrakhan, 414011, Russia, tel: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Ushkov Alexey V., physician of clinical laboratory diagnostics, "Lower Volga Laboratory Center" a branch of LLC "KDL DOMODEDOVO-TEST", 32 B/G Savushkin St., Astrakhan, 414035, Russia tel.: 8-917-089-58-28, e-mail: students_asma@mail.ru.

Shashin Sergey A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, cardiovascular surgeon, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 52-53-21, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Zurnadzh'yants Viktor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-51-46, e-mail: agma@astranet.ru.

Tarasov Dmitriy G., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, Chief Doctor, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Foreign and Russian professional communities of laboratory diagnosis specialists recommend each laboratory to work out reference intervals for each laboratory parameter or to confirm the ones published in literature. Understanding the importance of glucose and total cholesterol in a carbohydrate and lipid exchange and according to the existing standards, we determined the reference intervals of glucose and total cholesterol at adult population of the Astrakhan region, and compared them with the data of other authors and the ones presented in the instruction to a set of reactants for definition of glucose and total cholesterol. Glucose and general cholesterol in the adult population of the Astrakhan region were studied using automatic biochemical analyzer "Ilab 300 plus" ("Instrumentation Laboratory", the USA). The dependence of these parameters on the age and sex of the patients was not established. The use of the reference intervals of total cholesterol specified in the kit instruction may cause incorrect interpretation of results and consequently false assessment of the risk of development of cardiovascular diseases. The mean values and intervals of glucose and total cholesterol received by us may be used as reference intervals in the Clinical and Diagnostic Laboratory of the Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan). They have been worked out according to all features of reference group formation and standardization of all stages of laboratory research.

Key words: *reference values, glucose, total cholesterol, adult population, the Astrakhan region, automatic biochemical analyzer «Ilab 300 plus».*

Введение. Сахарный диабет является одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, при котором наблюдаются нарушения в углеводном и липидном обмене, поэтому для своевременной диагностики сахарного диабета у лиц старше 40 лет исследуют уровень глюкозы и холестерина [1, 3].

Общеизвестно, что оценка результатов лабораторного исследования проводится с помощью референтного интервала (РИ). Клинические лаборатории используют РИ, указанные в инструкции к набору или в справочной литературе. Однако подобный подход может привести к неправильной интерпретации результатов лабораторных исследований. Отечественные и зарубежные сообщества, работающие в области клинической лабораторной диагностики, рекомендуют каждой лаборатории проверить РИ для каждого лабораторного показателя, используемого при обследовании обслуживаемого населения [2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13].

Цель: установить референтный интервал глюкозы и холестерина у 200 здоровых мужчин и 200 здоровых женщин Астраханской области на автоматическом биохимическом анализаторе «Ilab 300 plus».

Материалы и методы исследования. Для установления РИ глюкозы и холестерина использовали классический подход с применением строгих критериев включения и исключения, обследования и расчета РИ [2, 9, 10, 11, 12, 13].

Обследование проводили в рамках профилактического медицинского осмотра в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань), все его участники дали информированное согласие.

Всего обследовано 200 здоровых мужчин и 200 здоровых женщин Астраханской области в возрасте от 20 до 60 лет.

Критерием включения в данное исследование стали практически здоровые мужчины и женщины

ны в возрасте от 20 до 60 лет. Критериями исключения являлись болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ.

При осмотре врачом-профпатологом среднее систолическое артериальное давление составило $120,33 \pm 0,64$ мм рт. ст., диастолическое – $76,66 \pm 0,37$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений – $70,96 \pm 3,54$ в минуту, частота дыхательных движений – $15,72 \pm 2,34$ в минуту. Показатели периферической крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, общего гемоглобина и показатели лейкоцитарной формулы) были в пределах референтных значений.

Референтные группы были сформированы следующим образом:

По полу разделили на две группы – мужчины и женщины.

В каждой группе в зависимости от возраста мужчин и женщин разделили на три возрастные группы: 20–39 лет, 40–50 лет, 51–60 лет.

Стандартизация преаналитического долабораторного этапа [1] была обеспечена инструкциями для медицинского персонала:

- инструкция по подготовке к исследованию биохимических показателей крови,
- инструкция по правилам взятия крови для исследования биохимических показателей крови и транспортировки биологического материала.

Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута в положении пациента лежа с помощью двухкомпонентных систем для забора крови – одноразовых полипропиленовых пробирок для сыворотки с активатором свертывания крови и сепарационными гранулами («Sarstedt», Германия) [1]. Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15–20 мин после венепункции и анализировали в течение 30–35 мин с момента поступления.

Стандартизация лабораторного этапа была обеспечена оценкой поступающего биологического материала в лабораторию (после центрифугирования – гемолиза, иктеричности, липидемии) и пробоподготовкой (для получения сыворотки крови пробирки с кровью центрифугировали 10 мин при 3 000 об/мин).

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена:

- ежегодным техническим обслуживанием автоматического биохимического анализатора «Plab 300 plus» («Instrumentation Laboratory», США);
- предварительной калибровкой анализатора;
- ежедневной проверкой стабильности аналитической серии с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрилабораторного контроля качества;
- участием лаборатории в Федеральной системе внешней оценки качества результатов лабораторных исследований;
- наличием лабораторной информационной системы.

Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли с помощью набора «Глюкоза» («Instrumentation Laboratory», США) оксидазным методом в соответствии с инструкцией к набору реактивов. Определение общего холестерина в сыворотке крови проводили с помощью набора «Холестерин» («Instrumentation Laboratory», США) с помощью модификации метода Аллейна по конечной точке в соответствии с инструкцией к набору реактивов.

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 for Windows («StatSoft Inc.», США). Вычисляли \bar{X} – среднее арифметическое и SD (стандартное отклонение), 5 %, 25 %, 50 %, 75 %, 95 %. Для оценки различий средних тенденций между группами использовали критерий Манна-Уитни (U).

Результаты исследования и их обсуждение. Для определения РИ глюкозы и холестерина у взрослого населения Астраханской области использовали статистические подходы, рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов (США) [2, 9, 10, 11, 12, 13].

Исследование проводили в два этапа. На первом этапе определяли и исключали из дальнейшей работы статистические выбросы по глюкозе и холестерину. Выбросы определяли с помощью метода Тьюки [2, 13] на основе интервала «нормальных» значений: $[Q1 - 1,5 \times IQR, Q3 + 1,5 \times IQR]$, где $Q1$, $Q3$ – границы первого и третьего квартилей, $IQR = Q3 - Q1$ – межквартильный размах.

С помощью метода Тьюки из исследования исключили 15 результатов определения глюкозы в сыворотке крови, что составило 3,75 %.

На втором этапе, согласно инструкции к наборам реактивов, взрослое население Астраханской области разделили на две группы по полу, в каждой группе мужчин и женщин разделили на подгруппы в зависимости от возраста. В каждой подгруппе для глюкозы рассчитали \bar{X} , SD, 5 %, 25 %, 50 %, 75 %, 95 %, результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Референтные значения глюкозы у мужчин и женщин (ммоль/л)

Показатели	Возраст мужчин, лет			Возраст женщин, лет		
	20–39	40–50	51–60	20–39	40–50	51–60
X	4,68	5,01	5,22	4,79	5,12	5,22
SD	0,34	0,25	0,26	0,45	0,34	0,31
5 %	4,25	4,61	4,95	4,31	4,43	4,38
25 %	4,47	4,87	5,05	4,47	4,78	4,84
50 %	4,58	5,07	5,16	4,72	5,13	5,24
75 %	4,90	5,15	5,41	4,97	5,53	5,54
95 %	5,20	5,44	5,54	5,42	5,83	5,86
PI (X ± 1,96 SD)	4,01–5,35	4,52–5,51	4,71–5,73	3,81–5,71	4,45–5,79	4,62–5,82

Достоверных различий ($p > 0,05$) между средними значениями содержания глюкозы в крови у мужчин и женщин не выявлено. Не обнаружено и статистически достоверных различий ($p > 0,05$) в средних значениях глюкозы у мужчин и женщин в зависимости от возраста (табл. 1). РИ глюкозы у мужчин и женщин разных возрастных групп были практически одинаковыми. Однако обращает на себя внимание тот факт, что средние значения содержания глюкозы в сыворотке крови с возрастом имеют тенденцию к недостоверному увеличению.

В каждой подгруппе для общего холестерина рассчитали X, SD, 5 %, 25 %, 50 %, 75 %, 95 %, результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Референтные значения общего холестерина у женщин и мужчин (ммоль/л)

Показатели	Возраст мужчин, лет			Возраст женщин, лет		
	20–39	40–50	51–60	20–39	40–50	51–60
X	4,07	4,37	4,45	4,09	4,44	4,55
SD	0,42	0,42	0,47	0,49	0,48	0,39
5 %	3,3	3,59	3,86	3,3	3,48	3,71
25 %	3,94	4,1	4,29	3,5	4,06	4,3
50 %	4,12	4,43	4,60	4,14	4,44	4,64
75 %	4,27	4,74	4,83	4,75	4,69	4,79
95 %	4,62	4,91	4,95	4,81	4,91	5,1
PI (X ± 1,96 SD)	3,25–4,89	3,55–5,19	3,53–5,37	3,13–5,05	3,5–5,38	3,79–5,31

Статистически значимых различий ($p > 0,05$) в средних значениях общего холестерина в крови у мужчин и женщин не выявлено. Не обнаружено и статистически достоверных различий ($p > 0,05$) в содержании общего холестерина у мужчин и женщин в зависимости от возраста (табл. 2). РИ общего холестерина в подгруппах были практически одинаковыми. Также обращает на себя внимание тот факт, что средние значения содержания общего холестерина в сыворотке крови имеют тенденцию к недостоверному увеличению.

Способ расчета РИ зависит от численности референтной группы и вида распределения значений. При численности группы меньше 120 человек и «ненормальном распределении значений» лабораторных показателей используется расчет РИ в виде 5–95 %, согласно которому у 90 % здоровых лиц обнаруживаются «нормальные» лабораторные показатели и у 10 % здоровых лиц – «ненормальные». При численности группы больше 120 человек и «нормальном распределении значений» лабораторных показателей используется расчет РИ в виде $X_{ср} \pm 1,96SD$, согласно которому у 95 % здоровых лиц обнаруживаются «нормальные» лабораторные показатели и у 5 % здоровых лиц – «ненормальные» [2, 13].

В референтную группу в представленном случае вошли более 120 человек, распределение значений глюкозы и общего холестерина было «нормальным», в связи с чем РИ представлен в виде $X_{ср} \pm 1,96SD$. Кроме того, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что содержание глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови у взрослого населения Астраханской области не зависит от возраста и пола.

В связи с отсутствием необходимости деления здорового взрослого населения Астраханской области по полу и возрасту данные определения содержания глюкозы и общего холестерина у мужчин и женщин объединили в одну группу для того, чтобы рассчитать среднее значение и стандартное отклонение. При объединении мужчин и женщин в одну группу получили $X_{ср}$ глюкозы 5,07 ммоль/л и

SD – 0,27; X_{ср} общего холестерина – 4,39 ммоль/л и SD – 0,43. РИ содержания глюкозы составил 4,54–5,61 ммоль/л; РИ общего холестерина составил 3,55–5,23 ммоль/л.

В инструкции к набору реактивов и справочной литературе РИ глюкозы и общего холестерина представлены в виде 5–95 %. Для сравнения РИ глюкозы и общего холестерина, полученных в представленном исследовании, с данными производителя и справочной литературой были рассчитаны и представлены РИ в виде 5–95 % и X_{ср} ± 1,96SD (табл. 3, 4).

Таблица 3

Референтные значения и интервалы глюкозы (ммоль/л)

Результаты исследования	X _{ср}	SD	5 %	95 %	РИ 5–95 %	РИ X _{ср} ± 1,96SD
Данные представленного исследования	5,07	0,27	4,57	5,47	4,57–5,47	4,54–5,61
Данные фирмы-производителя [15, 16, 17]	–	–	3,81	5,81	3,81–5,81	–
Данные Г.Б. Алан [1]	–	–	4,11	5,91	4,11–5,91	–

РИ глюкозы (табл. 3), рассчитанный в виде 5–95 %, практически не отличался для РИ, указанного в инструкции и литературе.

Таблица 4

Референтные значения и интервалы общего холестерина (ммоль/л)

Результаты исследования	X _{ср}	SD	5 %	95 %	РИ 5–95 %	РИ X _{ср} ± 1,96SD
Данные представленного исследования	4,39	0,43	3,57	5,05	3,57–5,05	3,55–5,19
Данные фирмы-производителя [7]	–	–	3,61	5,71	3,61–5,71	–
Данные Г.Б. Алан [1]	–	–	3,78	5,18	3,78–5,18	–

Различий в РИ общего холестерина (табл. 4), рассчитанного в виде 5–95 %, и того же показателя, указанного в справочной литературе, не выявлено. Обращает внимание тот факт, что верхняя граница РИ общего холестерина (5,7 ммоль/л), указанного в инструкции к набору реактивов, значительно больше значений приведенных в данном исследовании (5,05 ммоль/л) и указанных в справочной литературе (5,18 ммоль/л).

Уровень общего холестерина в сыворотке крови является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. При уровне общего холестерина в сыворотке крови меньше 5,2 ммоль/л отсутствует риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, при значениях общего холестерина от 5,2 до 6,21 ммоль/л возникает умеренный риск, более 6,21 ммоль/л – высокий [8, 14, 15, 16].

При значениях общего холестерина в диапазоне от 5,2 до 5,7 ммоль/л, согласно инструкции к наборам реактивов, результаты интерпретируются как «нормальные», так как находятся в пределах референтного диапазона. В то же время в современных международных рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике и лечению дислипидемий [17, 18, 19, 20, 21] показано, что значения общего холестерина в диапазоне от 5,2 до 5,7 ммоль/л указывают на умеренный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и требуют коррекции липидного обмена. Таким образом, использование РИ (3,61–5,71 ммоль/л) общего холестерина, указанного в инструкции к наборам реактивов, может привести к неправильной интерпретации результатов и ошибочной тактике ведения (лечения) больного.

Выводы.

1. Референтный интервал глюкозы и холестерина у взрослого населения Астраханской области не зависит от пола и возраста.

2. Использование референтного интервала общего холестерина, указанного в инструкции к набору фирмой-производителем, может привести к неправильной интерпретации результатов и ошибочной оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Установленные в данном исследовании средние значения и интервалы глюкозы и общего холестерина могут быть использованы в качестве референтных в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань), так как были разработаны с учетом всех особенностей формирования референтных групп и стандартизации всех этапов лабораторных исследований.

4. Приведенные в данном исследовании средние значения и интервалы глюкозы и общего холестерина могут быть использованы как референтные в лабораториях Астраханской области при работе на аналогичных аналитических системах (автоматический биохимический анализатор «Plab 300 plus», наборы реактивов для определения глюкозы и общего холестерина в сыворотке крови, калибраты и контрольный материал фирмы «Instrumentation Laboratory», США).

Список литературы

1. Алан, Г. Б. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Г. Б. Алан. – М. : Лабора, 2013. – 1280 с.
2. ГОСТ Р 53022.3 – 2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Правила оценки информативности лабораторных тестов. – М. : ФГУП «Стандартинформ», 2009. – 19 с.
3. Горбунова, О. Е. Связь между обменом билирубина, липидным спектром крови и окислительным стрессом у мужчин с ишемической болезнью сердца / О. Е. Горбунова, Т. Н. Панова, А. А. Скрицкая, Р. Н. Шварц // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 20–25.
4. Петрова, О. В. Референсные значения активированного времени свертывания крови и фибриногена у детей Астраханской области / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 122–125.
5. Петрова, О. В. Референсные интервалы протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинного времени и фибриногена у детей Астраханской области / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 3. – С. 50–52.
6. Петрова, О. В. Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра «ACL 9000» / О. В. Петрова, З. А. Уртаева, С. А. Шашин, Е. В. Панова, О. Б. Гордеева, А. В. Кадыкова, Д. Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 90–95.
7. Aral, H. Verifying reference intervals for coagulation tests by using stored date / H. Aral, M. Usta, A. M. Cilingirturk, B. B. Inal, P. T. Bilgi, G. Guvenen // Scandinavian Journal of Clinical et laboratory investigates. – 2011. – Vol. 71, № 8. – P. 647–652.
8. Barnard, N. D. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes / N. D. Barnard, J. Cohen, D. J. Jenkins, G. Turner-McGrievy, L. Gloede, B. Jaster, K. Seidl, A. A. Green, S. Talpers // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, № 8. – P. 1777–1783.
9. Bertholt, R. L. Statistical methods for establishing and validating reference intervals / R. L. Bertholt // Lab. Medicine. – 2006. – Vol. 37, № 6. – P. 306–310.
10. Blankenstein, M. A. Reference intervals – eves met a normal person? / M. A. Blankenstein // Ann. Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 52, № 1. – P. 5–6.
11. Bolann, B. J. Easy verification of clinical chemistry reference intervals / B. J. Bolann // Clinical Chemistry and laboratory Medicine. – 2013. – Vol. 51, № 11. – P. 279–281.
12. Boyd, J. C. Defining laboratory reference values and decision limits : populations, intervals and interpretations / J. C. Boyd // Asian Journal of Andrology. – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 83–90.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline – Third Edition CLSI document. – 2008. – P. C28–A3.
14. Van Dixhoorn, J. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischaemic heart disease : a systematic review and meta-analysis / J. Van Dixhoorn, A. White // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 193–202.
15. Hartweg, J. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes / J. Hartweg, A. J. Farmer, R. R. Holman, H. A. Neil // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, № 2. – P. 250–258.
16. Katayev, A. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results : Is there a better way? / A. Katayev, C. Balciza, D. W. Seccombe // American Journal of Clinical Pathology. – 2010. – № 133. – P. 180–183.
17. Maizels, M. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain / M. Maizels, B. McCarberg // American Family Physician. – 2005. – Vol. 71, № 3. – P. 483–490.
18. Petersen, M. Effect of fish oil versus corn oil supplementation on LDL and HDL subclasses in type 2 diabetic patients / M. Petersen, H. Pedersen, A. Major-Pedersen, T. Jensen, P. Marckmann // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, № 10. – P. 1704–1708.
19. Richter, R. W. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin : a randomized, placebo-controlled trial / R. W. Richter, R. Portenoy, U. Sharma, L. Lamoreaux, H. Bockbrader, L. E. Knapp // J. Pain. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 253–260.
20. Shepherd, J. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study / J. Shepherd, P. Barter, R. Carmena, P. Deedwania, J. C. Fruchart, S. Haffner, J. Hsia, A. Breazna, J. LaRosa, S. Grundy, D. Waters // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, № 6. – P. 1220–1226.
21. Woodman, R. J. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension / R. J. Woodman, T. A. Mori, V. Burke, I. B. Puddey, G. F. Watts, L. J. Beilin // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – Vol. 76, № 5. – P. 1007–1015.

References

1. Alan G. B. Klinicheskoe rukovodstvo Titsa po laboratornym testam [Tietz Clinical Guide to laboratory tests]. Moscow, Labora, 2013, 1280 p.
2. GOST P 53022.3 – 2008. Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Pravila otsenki informativnosti laboratornykh testov [State Standard P 53022.3 – 2008. Laboratory clinical technologies. Requirements to the quality of clinical laboratory studies. Rules of an assessment of informational content of laboratory tests]. Moscow, Federal State Unitary Enterprise “Standartinform”, 2009, 19 p.
3. Gorbunova O. E., Panova T. N., Skritskaya A. A., Shvarts R. N. Svyaz' mezhdru obmenom bilirubina, lipidnym spektrom krovi i okislitel'nym stressom u muzhchin s ishemicheskoy boleznyu serdtsa [The connection between bilirubine exchange, blood lipid profile and oxidative stress in men with coronary heart disease]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 4, pp. 20–25.
4. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. Referentsnye intervaly chastichnogo tromboplastinovogo vremeni i fibrinogena u detey Astrahanskoy oblasti [The reference values of activated in blood coagulation time and fibrinogen in children of the Astrakhanian region]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 4, pp.122–125.
5. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. Referentsnye intervaly protrombinovogo vremeni, aktivirovannogo chastichnogo tromboplastinovogo vremeni i fibrinogena u detey Astrahanskoy oblasti [Reference values of prothrombin time, activated partial thromboplastin time and fibrinogen in children of Astrakhan region]. Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, hemostasis and rheology], 2014, no. 3, pp. 50–52.
6. Petrova O. V., Urtaeva Z. A., Shashin S., Panova E. V., Gordeeva O. B., Kadykova A. V., Tarasov D. G. Referentsnye intervaly antitrombina III pri primenenii avtomaticheskogo koagulometra “ACL 9000” [Reference intervals of antithrombin III when applying automatic coagulometer of “ACL 9000”] Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 1. pp. 90–95.
7. Aral H., Usta M., Cilingirturk A. M., Inal B. B., Bilgi P. T., Guvenen G. Verifying reference intervals for coagulation tests by using stored date. Scandinavian Journal of Clinical et laboratory investigates, 2011, vol. 71, no. 8, pp. 647–652.
8. Barnard N. D., Cohen J., Jenkins D. J., Turner-McGrievy G., Gloede L., Jaster B., Seidl K., Green A. A., Talpers S. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care, 2006, vol. 29, no. 8, pp. 1777–1783.
9. Bertholt R. L. Statistical methods for establishing and validating reference intervals. Lab. Medicine, 2006, vol. 37, no. 6, pp. 306–310.
10. Blankenstein M. A. Reference intervals – eves met a normal person? Ann Clin Biochem, 2014, vol. 52, no. 1, pp. 5–6.
11. Bolann B. J. Easy verification of clinical chemistry reference intervals. Clinical Chemistry and laboratory Medicine, 2013, vol. 51, no. 11, pp. 279–281.
12. Boyd J.C. Defining laboratory reference values and decision limits: populations, intervals and interpretations. Asian Journal of Andrology, 2009, vol. 12, no. 1, pp. 83–90.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory. Approved Guideline, Third Edition CLSI document, 2008, pp. C28–A3.
14. Van Dixhoorn J., White A. Relaxation therapy for rehabilitation and prevention in ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, 2005, vol. 12, no. 3, pp. 193–202.
15. Hartweg J. J., Farmer A. J., Holman R. R., Neil H. A. Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes. Diabetologia, 2007, vol. 50, no. 2, pp. 250–258.
16. Katayev A., Balciza C., Secombe D.W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: Is there a better way? American Journal of Clinical Pathology, 2010, no. 133, pp. 180–183.
17. Maizels M., McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. American Family Physician, 2005, vol. 71, no. 3, pp. 483–490.
18. Petersen M., Pedersen H., Major-Pedersen A., Jensen T., Marckmann P. Effect of fish oil versus corn oil supplementation on LDL and HDL subclasses in type 2 diabetic patients . Diabetes Care, 2002, vol. 25, no. 10, pp. 1704–1708.
19. Richter R. W., Portenoy R., Sharma U., Lamoreaux L., Bockbrader H., Knapp L.E. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. J. Pain, 2005, vol. 6, no. 4, pp. 253–260.
20. Shepherd J., Barter P., Carmena R., Deedwania P., Fruchart J. C., Haffner S., Hsia J., Breazna A., LaRosa J., Grundy S., Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care, 2006, vol. 29, no. 6, pp. 1220–1226.
21. Woodman R. J., Mori T. A., Burke V., Puddey I. B., Watts G. F., Beilin L. J. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. Am. J. Clin. Nutr., 2002, vol. 76, no. 5, pp. 1007–1015.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях. Использование более 10 % другого, опубликованного ранее, своего текста не допускается.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала** согласно действующему законодательству, регулирующему оборот прав на результаты интеллектуальной собственности. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью корректного воспроизведения публикуемого материала следует помнить о запрете плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию оригинальную статью, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение об оригинальности (<http://advego.ru/plagiatus>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами и подписана каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы рукописи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице рукописи указываются **сопроводительные сведения**:

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество 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 pt);

4) группа специальностей, по которой представлена статья (03.02.00 – Общая биология, 03.03.00 – Физиология, 14.01.00 – Клиническая медицина, 14.03.00 – Медико-биологические науки и 14.04.00 – Фармацевтические науки) в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, приложение к приказу Минобрнауки РФ № 59 от 25.02.2009.

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательно), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, писем в редакцию и других видов публикаций – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных работ и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст рукописи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);

- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;

- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);

- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;

- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica (StatSoft, США; StatSoft, Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$). При использовании параметрических методов статистического анализа

(например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать **международные непатентованные наименования**. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках только после его международного непатентованного наименования.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел **«Выводы»** должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание: * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)*;

• однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языкам, затем – иностранные. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, 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].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-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, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – 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.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается под строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, наименование 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. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. *Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostey studentov v adaptatsii k uchebnoy deyatel'nosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk* [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract of 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., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov E. V. *Voprosy organizatsii statisticheskogo ucheta deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya po okazaniyu ekstremnoy meditsinskoj pomoshchi naseleniyu* [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-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e naseleniya v sovremennykh usloviyakh»* [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii epidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naseleniya Rossiyskoj Federatsii» [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).

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией рукописи статьи в 3 экземплярах, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, для оригинальных статей – заключения оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>) и выписки из протокола этического комитета.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору (в течение 1 месяца) о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

18+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2016

ТОМ 11

№ 2

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 29.06.2016
Уч. печ. л. – 7,6
Заказ № 4116
Тираж 500 экз. (Первый завод – 110 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121