

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 15
№ 4

АСТРАХАНЬ – 2020

***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 15
№ 4

ASTRAKHAN – 2020

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2020 **Том 15** **№ 4**

Редакционная коллегия

Председатель

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

Заместители председателя

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

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

Главный редактор

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

Члены редакционной коллегии

В.А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)

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

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

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

А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)

Е.А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)

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

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

А.А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л.В. ДИКЕРЕВА – 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)

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

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

М.Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

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

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

Д.М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

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

И.Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

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

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

М.Х. САЙФУЛЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)

С.П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Е.Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

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

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

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

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

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

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

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

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

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 ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2020

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
2020 **Volume 15** **№ 4**

Editorial Board

Chairman

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

Vice Chairman

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

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

Editor-in-Chief

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

Members of Editorial Board

V.A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)

S.S. AFANAS'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

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

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

A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)

E.A. VOROPAEVA – Doctor of Biological Sciences (Moscow)

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

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

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

L.V. DIKAREVA – 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)

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

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

M.YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

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

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

D.M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

I.N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

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

M.KH. SAYFULLIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S.P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

L. STOJANOVICH – MD, PhD, Professor (Serbia)

E.N. STREL'TSOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

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

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

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

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

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

V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

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

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 FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2020

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- E.O. Rubalskii, O.A. Bashkina, A. Haverich,
A.V. Aleshkin, M.A. Samotrueva, E.A. Popov,
C. Kuehn, R.O. Abdrakhmanova, E.G. Dosmukhanova,
S. Ruetke, C. Salmukas, M.O. Rubalsky*
Novel approach for isolation of lytic bacteriophages against *Staphylococcus aureus*.....8
- И.А. Аверина, Д.Ф. Сергиенко*
Анализ уровня витамина D у пациентов с хронической респираторной патологией
и у здоровых детей в Астраханской области.....15
- Л.В. Белинина, Е.И. Каширская, О.В. Лебедева,
Н.А. Булах, Т.А. Чикина, И.А. Утешова*
Новорожденный ребенок и новая коронавирусная инфекция:
опыт Астраханской области.....23
- А.А. Вакарина, А.В. Алешкин, Е.О. Рубальский,
Т.Ф. Степанова, И.А. Киселева, Л.В. Катаева*
Влияние вирулентных бактериофагов на антибиотикочувствительность
бактерий *Staphylococcus aureus*.....29
- М.О. Золотов, С.С. Собина, А.В. Лямин,
О.В. Борисова, О.Э. Чернова, Д.Д. Исмагуллин, А.В. Жестков*
Сравнительный анализ структуры микрофлоры дыхательных путей
у ВИЧ-инфицированных пациентов и ВИЧ-отрицательных добровольцев.....39
- Э.В. Кеспелери, А.Х. Ахминеева, Е.А. Полунина,
Б.Ю. Кузьмичев, О.С. Полунина, Р.А. Фалчари*
Диагностическое значение изменений уровня белка Клото
в крови у пациентов с инфарктом миокарда на фоне
различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких.....49
- Е.Е. Круглов, М.А. Макарова, Ю.В. Мякишева, А.В. Жестков*
Филогенетическая группировка и генетические предикторы
бета-лактамазной активности штаммов *Escherichia coli*,
изолированных от пациентов с язвенным колитом.....57
- А.Н. Обухова, О.В. Халецкая, Е.Н. Вилкова*
Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани
в диагностике оксалатной нефропатии у детей.....66
- Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина,
И.В. Севостьянова, Н.Ю. Перова, И.С. Белякова*
Информативность лейкоцитарного индекса интоксикации у больных
инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких
в зависимости от сроков поступления в стационар.....73
- Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова*
Отдаленные результаты лечения лекарственно-чувствительного
и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких
в зависимости от полиморфизма гена MMP-1.....81
- Ю.А. Тюрин, Г.Ш. Исаева,
Р.З. Хайруллин, А.А. Шарифуллина*
Стимулирующая роль SpIA-протеиназы *Staphylococcus aureus*
в развитии аллергического типа иммунных реакций
у бактерионосителей с аллергическим ринитом.....89
- А.А. Цибизова, И.Н. Тюренков,
А.А. Озеров, О.А. Башкина, М.А. Самотруева*
Регуляторное влияние производного хиназолина
с альфа-нафтильным радикалом на уровень TNF- α , IL-6 и IL-10
в условиях экспериментальной генерализованной инфекции.....97

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Е.И. Каширская, Н.П. Проватар,

Л.А. Гончарова, З.С. Исаева, Н.П. Русецкая

Состояние здоровья детей,

зачатых путем экстракорпорального оплодотворения.....108

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

К.В. Котралева, Е.А. Попов, А.Г. Сердюков

Медико-социальный портрет больного Астраханской риккетсиозной лихорадкой116

Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов, Н.Г. Одишелашвили

Редкие случаи деструктивного аппендицита

в послеоперационной грыже.....126

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....132

CONTENTS

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- E.O. Rubalskii, O.A. Bashkina, A. Haverich,
A.V. Aleshkin, M.A. Samotrueva, E.A. Popov,
C. Kuehn, R.O. Abdrakhmanova, E.G. Dosmukhanova,
S. Ruemke, C. Salmukas, M.O. Rubalsky*
Novel approach for isolation of lytic bacteriophages against *Staphylococcus aureus*.....8
- I.A. Averina, D.F. Sergienko*
Analysis of vitamin D levels in patients with chronic respiratory pathology
and healthy children in Astrakhan region.....15
- L.V. Belinina, E.I. Kashirskaya, O.V. Lebedeva,
N.A. Bulakh, T.A. Chikina, I.A. Uteshova*
A newborn baby and the novel coronavirus infection:
the experience in the Astrakhan region.....23
- A.A. Vakarina, A.V. Aleshkin, E.O. Rubalskii,
T.F. Stepanova, I.A. Kiseleva, L.V. Kataeva*
Effect of virulent bacteriophages on antibiotic sensitivity
of *Staphylococcus aureus* bacteria.....29
- M.O. Zolotov, S.S. Sobina, A.V. Lyamin,
O.V. Borisov, O.E. Chernova, D.D. Ismatullin, A.V. Zhestkov*
Comparative analysis of the structure of respiratory tract microbiota
in HIV-infected patients and HIV-negative volunteers.....39
- E.V. Kespleri, A.Kh. Akhmineeva, E.A. Polunina,
B.Yu. Kuzmichev, O.S. Polunina, R.A. Falchari*
Diagnostic value of changes of Klotho protein level
in blood among patients with myocardial infarction and various
phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease.....49
- E.E. Kruglov, M.A. Makarova, Yu.V. Myakisheva, A.V. Zhestkov*
Phylogenetic grouping and genetic predictors of beta-lactamase activity
of *Escherichia coli* strains isolated from ulcerative colitis patients.....57
- A.N. Obukhova, O.V. Khaletskaya, E.N. Vilkova*
Significance of undifferentiated connective tissue dysplasia
in the diagnosis of oxalate nephropathy in children.....66
- T.V. Prokof'eva, O.S. Polunina, E.A. Polunina,
I.V. Sevost'yanova, N.Yu. Perova, I.S. Belyakova*
Informative value of the leukocyte index of intoxication in patients
with myocardial infarction against the background of chronic obstructive
pulmonary disease depending on the time of admission to the hospital.....73
- L.G. Tarasova, E.N. Strel'tsova*
Long-term results of treatment of drug-sensitive and drug-resistant
pulmonary tuberculosis depending on MMP-1 gene polymorphism.....81
- Yu.A. Tyurin, G.Sh. Isaeva,
R.Z. Khayrullin, A.A. Sharifullina*
Stimulating role of *Staphylococcus aureus* SplA-proteinase
in the development of allergic type of immune reactions
in bacterious carriers with allergic rhinitis.....89
- A.A. Tsibizova, I.N. Tyurenkov, A.A. Ozerov,
O.A. Bashkina, M.A. Samotrueva*
Regulatory effect of quinazoline derivative
with alpha-naphthyl radical at TNF- α , IL-6 and IL-10 level
under conditions of experimental generalized infection.....97

SCIENTIFIC REVIEWS

*E.I. Kashirskaya, N.P. Provatar, L.A. Goncharova,
Z.S. Isaeva, N.P. Rusetskaya*

Health status of children conceived by in vitro fertilization.....108

OBSERVATION FROM PRACTICE

K.V. Kotrалеva, E.A. Popov, A.G. Serdyukov

Medical and social portrait of the statistical patient with Astrakhan rickettsious fever116

G.D. Odishelashvili, D.V. Pakhnov, N.G. Odishelashvili

Rare cases of destructive appendicitis in postoperative hernia.....126

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....132

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 578.5:579.61

DOI 10.17021/2020.15.4.8.15

© E.O. Rubalskii, O.A. Bashkina, A. Haverich, A.V. Aleshkin,
M.A. Samotrueva, E.A. Popov, C. Kuehn, R.O. Abdrakhmanova,
E.G. Dosmukhanova, S. Ruemke, C. Salmukas, M.O. Rubalsky, 2020

NOVEL APPROACH FOR ISOLATION OF LYTIC BACTERIOPHAGES AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Rubalskii Evgenii O., Cand. Sci. (Biol.), Resident, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany; Leading Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia; tel.: +7-965-447-90-84, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com, Rubalskii.Evgenii@mh-hannover.de.

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: bashkina1@mail.ru.

Haverich Axel, Dr. Med., Professor, Director of Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany, tel.: +49-511-532-6580, e-mail: Haverich.Axel@mh-hannover.de.

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.

Samotrueva Marina A., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-36-58, e-mail: ms1506@mail.ru.

Popov Evgeniy A., 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.

Kuehn Christian, Dr. Med., Professor, Cardiothoracic and Transplant Surgeon, Consultant, Leading Surgeon of Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany, tel.: +49-511-532-6590, e-mail: Kuehn.Christian@mh-hannover.de.

Abdrakhmanova Radmila O., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: radmilaaazo@mail.ru.

Dosmukhanova Elmira G., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail ametist07@mail.ru.

Ruemke Stefan, Dr. med., MD, Resident, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany, tel.: +49-511-532-2151, e-mail: Ruemke.Stefan@mh-hannover.de.

Salmoukas Christina, Dr. med., MD, Resident, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany, tel.: +49-511-532-2151, e-mail: Salmoukas.Christina@mh-hannover.de.

Rubalsky Maxim O., Employee, City Diagnostic Laboratory, LLC, 27 3-ya Tikhvinskaya St., Astrakhan, 414004, Russia, tel.: +7 (8512) 70-55-70, e-mail: m.o.rubalsky@gmail.com.

Strictly lytic or virulent bacteriophages against *Staphylococcus aureus* belong to order *Caudovirales* and comprise predominantly two genera: *Kayvirus* and *Rosenblumvirus*. Representatives of both taxonomic groups are well known as safe and viable antibacterial agents. Phages of the genus *Kayvirus* show usually a broad host range activity against clinical isolates of *S. aureus*. Nevertheless continuous isolation of new phages against these bacteria is required in order to provide sufficient activity for therapy of biofilms or to prevent phage inactivation by neutralizing antibodies. In the present study, we describe an approach for isolation of lytic bacteriophages of the genus *Kayvirus* by mitomycin C induction of clinical isolates of *S. aureus*. Our findings suggest the clinical isolates of *S. aureus* a reach source for lytic bacteriophages. However taking into account the inducibility of the *Kayvirus* representatives it have to be evaluated a presence of further unknown life cycles for these bacteriophages such as pseudolysogeny.

Key words: bacteriophage isolation, mitomycin C, *Staphylococcus aureus*, *Kayvirus*, lytic bacteriophages, pseudolysogenic bacteriophages.

Introduction. Increasing antibiotic resistance is a major global issue, especially in medicine. The emergence and spread of antibiotic resistance leads to the appearance of multi-resistant and even pan-resistant bacteria. In February 2017, the World Health Organization (WHO) published a list of 12 bacteria for which new antibacterial agents are urgently needed. Methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* are in fifth place on this list. The frequency of detection of staphylococci with multiple antibiotic resistance currently reaches 40-57 % [22], especially in nosocomial infections.

The efficacy of antibiotic therapy for nosocomial infections caused by *S. aureus* can be reduced or completely eliminated by the bacterial biofilm. Bacteria in biofilms are incorporated into their own exopolysaccharides (EPS), which protect them from the penetration of antibiotics and significantly increase the mechanical stability of the biofilm. Such tolerance to antibiotics can be observed in the absence of their genetically determined antibiotic resistance. Therefore, bacteria in biofilms can often be tolerant to antibiotics, despite the antibiotic sensitivity of their planktonic forms [14, 21].

The use of virulent bacteriophages is an alternative to antibiotic therapy in the presence of a healthcare associated infection (HAI) and an infection caused by bacteria resistant to conventional antimicrobial drugs [3]. Bacteriophages (phages) are viruses that infect only bacteria with host specificity and growth inhibition activity for replication and reproduction. Virulent phage undergoes only a lytic cycle for host lysis and thus has the potential to develop as a new biocontrol agent against a specific host pathogen [4]. In addition, the phage takes advantage of the infection and lysis of antibiotic-resistant strains without affecting other bacteria or human cells.

However, in the case of infections associated with biofilms, phage therapy can last more than 8 weeks [2]. In addition, long-term or repeated courses of phage therapy may be ineffective due to the appearance in patients of neutralizing antibodies against the used bacteriophage strains [6].

In addition, the population of bacterial cells in the biofilm contains a small population of dormant cells - persistent bacteria, whose metabolism is significantly reduced. Therefore, they are more resistant to antimicrobial agents, including antibiotics, preventing the complete destruction of the biofilm even after prolonged high-dose antibiotic therapy. In these cases, the use of passive phage therapy is especially promising, which consists in achieving a sufficiently high number of bacteriophages adsorbed on bacterial cells, causing their so-called lysis from without due to penetration and subsequent depolarization of the persister cell membrane [1]. This dictates the need for a sufficiently active destruction of the biofilm matrix, which is necessary to increase the concentration of phages in the environment surrounding the bacteria.

Therefore, isolation of bacteriophages that most actively destroy mature biofilms of *S. aureus* is promising for increasing the efficiency and shortening the time of phage-mediated eradication of *S. aureus* biofilms. At the same time, the selection of virulent bacteriophages that are lytically active even against lysogenic isolates of this type of staphylococcus, which are more resistant to phage therapy, is relevant [7].

More than 90 % of clinical isolates of *S. aureus* carry one or more temperate phages in the form of prophages in their genome [15].

Lytic phages kill their bacterial host cell through lysis, while mild bacteriophages (or lysogenic phages) either integrate into the bacterial genome (forming a so-called prophage). In the case of environmental stress, functional prophages can be excised and enter the lytic cycle [16]. Another form of phage-bacteria coexistence is known as a pseudolysogeny when for example phage DNA exist as a plasmid in the bacterial cytoplasm. The phages of the genus *Rosenblumvirus* are known to coexist in equilibrium with their host staphylococci [9].

The presence of prophages in the bacterial genome acts as an additional gene pool of horizontally transferred genes, which makes bacteria more adaptable, for example, due to the presence of virulence genes, antimicrobial resistance genes, or survival factors [5, 12, 19].

Prophages without defects are able to be induced when exposed to factors damaging the host's DNA, when the so-called SOS response occurs, which confirms the lysogenicity of the host microorganism culture. One of the most widely used inducers of moderate bacteriophages is mitomycin C.

A potentially effective approach to the search for virulent (strictly lytic) *S. aureus* bacteriophages is their isolation from mature biofilms of *S. aureus* strains formed under in vitro conditions, isolated from the most typical biotopes of the human body for this pathogen and causing a chronic recurrent inflammatory process at the sites of their colonization. For example the most common infectious disease caused by *S. aureus* is recurrent tonsillitis. Its etiological significance is associated with its resistance to antimicrobial drugs and the ability to form biofilm in the tissues of the tonsils [8].

The aim of the study was to isolate strains of virulent staphylococcal bacteriophages from the microbiota of the tonsils of patients with chronic tonsillitis, possessing lysing activity against circulating antibiotic-resistant *S. aureus* isolates forming mature biofilms.

Materials and methods. The studies were carried out on 106 surgically removed tonsils in patients with chronic adenoiditis or chronic tonsillitis (recurrent tonsillitis) at the Astrakhan branch of the Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation.

Sectional material was delivered to the laboratory within two hours after the planned tonsillectomy. The tonsil tissues were homogenized by grinding in a sterile porcelain mortar with the addition of sterile sand and saline. The homogenized product of each sample was spitted in two parts. The first part was plated on yolk-salt agar according to the Drygalski method with a sterile spatula to obtain isolated colonies. The inoculations were incubated at 37°C for 20-24 hours. After 20-24 hours, suspicious colonies with a golden yellow color and surrounded by a halo of lecithinase activity were subcultured onto nutrient agar slant in order to isolate a pure culture. Crops were incubated for 20-24 hours at 36-37°C. The isolates were identified using standard gram-microscopy, cultural methods and specific PCR. Isolates showing coccoid morphology, gram-positive staining, beta-hemolysis and producing catalase, coagulase and DNase were tested for biofilm formation.

The biofilm biomass was measured using a standard technique for staining with crystal violet according to the method described by Stepanović S. et al. [20].

LB broth was used as a nutrient medium. For the formation of biofilms, overnight broth cultures were used, brought with fresh LB broth to optical density (OD) \approx 0.2. The measurements were carried out in 96-well flat-bottomed plates in a volume of 200 μ l at a wavelength of 595 nm on an iMark plate photometer (Bio-Rad, USA). Cultures standardized by OD were inoculated in a volume of 200 μ l into the studied microtiter plates, followed by incubations at 36-37°C for 20-24 hours, and titrated to determine the amount of CFU of introduced planktonic broth culture.

To check for the presence of inducible prophages, fresh daily cultures from solid media were transferred in a loop into 5 ml of LB broth and incubated for 2-2.5 hours at +36-37°C to reach the log phase. A solution of mitomycin C was prepared by adding sterile 10 ml of water for injection to a vial with powder for every 10 mg of the drug. The solution was sterilely poured into cryovials (100 μ l) and stored at -20°C (after thawing, it was stored at +4 C for up to 1 month). The preincubated suspension was added in an amount of 1-10 μ g of the prepared solution of mitomycin C to achieve a final concentration of 1 μ g/ml and incubated for 2-2.5 hours at + 37°C with periodic shaking. The cultures were inactivated with chloroform in a volume of 0.5-0.6 ml and the supernatant was obtained by centrifugation at 4000-5000 rpm for 20-30 minutes. The supernatant was collected in sterile tubes with vented stoppers and incubated at room temperature for 1-2 hours. Supernatants in undiluted form and in dilutions 10^{-2} , 10^{-8} were tested for the presence of phages by the Gratia double agar layer plaque assay on the culture of *S. aureus* 2072 strain, free from inducible bacteriophages [13].

The second part of the homogenized tissue was suspended in 5 ml of saline, incubated for 2-2.5 hours at room temperature followed by the chloroform inactivation and centrifugation at 4000-5000 rpm for 20-30 minutes. The resulting supernatant was tested for a phage presence by the plaque assay on the culture of *S. aureus* 2072 strain.

For the plaque assay in both types of samples the LB medium with 1.5% agar-agar was poured into Petri dishes with a diameter of 90-100 mm in a volume of 20-30 ml (first layer). After solidification of the medium, the dishes were incubated in a thermostat at +36-37°C for 1.5-24 h to remove excess moisture. In a test tube with 2.5 ml of LB medium melted in a microwave oven and cooled to +45-49°C with an agar-agar content of 0.7% were added 1 ml of the test phage-containing sample and 0.2 ml of an overnight broth culture of *S. aureus* 2072 strain. The contents of the tubes were quickly mixed so as not to solidify the agar, and poured onto the surface of the first agar layer evenly in a second layer. After the agar had solidified, the inoculation was incubated in a thermostat at the temperature optimal for the host strain. The result was taken into account after 18-24 hours. The presence of a bacteriophage was determined by the presence of transparent spots (plaques), clearly visible against the matte background of bacterial growth. Isolated plaques were selected, suspended in sterile saline, then chloroform was added to the suspension, taken in a volume of 0.5-0.6 ml. The resulting suspension was incubated at room temperature for 20-30 minutes, then the incubated suspension was centrifuged at 4000-5000 rpm for 20-30 minutes and the supernatant was taken into a sterile tube.

Confirmation of the taxonomy of isolated phages was performed by genus specific PCRs. Following primers were designed for it (Table 1). Moreover we tested a presence of known integrase genes as described before [11]. The phage samples for the PCRs were consistently filtered via the 0.22 μm PES syringe filter, treated with the DNase I and the resulting phage DNA was isolated using the spin-column K-Sorb kit (Syn- to, Russia). The PCR was performed using standard recombinant Taq-polymerase chemistry (Thermo Fisher Scientific, USA) on the CFX96 Real-time amplifier (Bio-Rad, USA).

Table 1

Oligonucleotide primers for phage identification


Primer name	Oligonucleotide sequence, 5'-3'	Size of the amplicon, bp	Annealing temperature, °C	MgCl concentration, mM	Target genus
KV_caps_fw	gta cgc tga cca att cca ag	276	59	1,8	<i>Kayvirus</i>
KV_caps_rv	tca gat act ggt gct act cc				
RV_caps_fw	gat aat cac cgt aag cac gt	580	57	1,8	<i>Rosenblumvi- rus</i>
RV_caps_rv	cgt aat tat cca cgt atg gc				


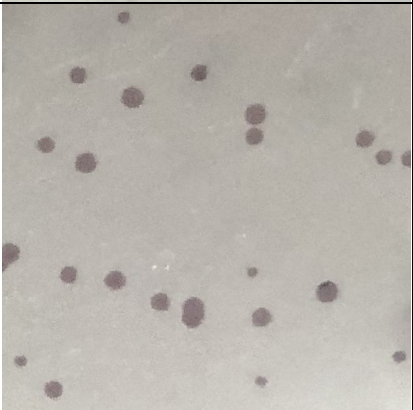
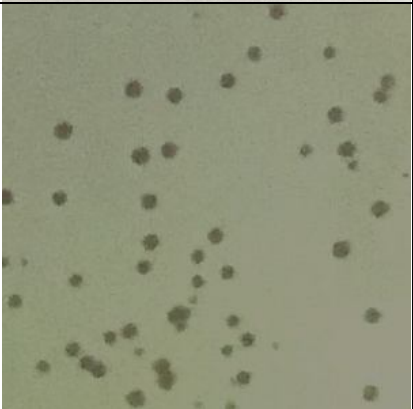
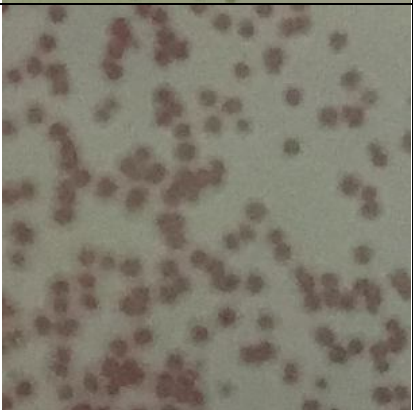
Results. In the course of the work, 110 staphylococcal isolates with lecithinase activity were isolated and characterized. Of these, 106 isolates were identified by PCR as *S. aureus* and 9 isolates exhibited lysogenic properties. All isolates showed resistance to at least one antibiotic.


A conventional plaque assay showed no bacteriophages within the cultures. However, after mitomycin C induction 7 cultures were phage-positive. The results are shown in Table 2.

Table 2

Results of the efficacy of isolation of phages from cultures of *Staphylococcus aureus*

Name of the biofilm producing <i>S. aureus</i> isolate	OD ₅₉₅ of the biofilm, M \pm SD	Result after the conventional phage isolation	Result after phage isolation with mitomycin C	Phage name	Plaque morphology	Plaques figure
3A27	0.053 \pm 0.007	Not isolated	Isolated	Ast1	\varnothing 1-1.5 mm with Halo	
9зев14	0.803 \pm 0.091	Not isolated	Isolated	Ast2	\varnothing 1-1.5 mm with Halo	

Name of the biofilm producing <i>S. aureus</i> isolate	OD ₅₉₅ of the biofilm, M±SD	Result after the conventional phage isolation	Result after phage isolation with mitomycin C	Phage name	Plaque morphology	Plaques figure
7зев14	0.408±0.053	Not isolated	Isolated	Ast3	Ø0.5-1 mm with Halo	
4зев14	0.976±0.101	Not isolated	Isolated	Ast4	Ø1-2 mm without Halo	
2аден	0.047±0.006	Not isolated	Isolated	Ast5	Ø1-1.5 mm without Halo	
125	0.105±0.011	Not isolated	Isolated	Ast6	Ø1-1.5 mm with Halo	

Name of the biofilm producing <i>S. aureus</i> isolate	OD ₅₉₅ of the biofilm, M±SD	Result after the conventional phage isolation	Result after phage isolation with mitomycin C	Phage name	Plaque morphology	Plaques figure
147	0.053±0.008	Not isolated	Isolated	Ast7	Ø1-1.5 mm without Halo	

Results from the Table 3 demonstrate different morphology of plaques of bacteriophage isolates isolated as a result of the addition of mitomycin C. However results of the PCR tests showed that all isolated bacteriophages belong to the *Kayvirus* genus. Moreover, no phage genome associated integrases typical for *S. aureus* were detected.

Table 3

Taxonomy identification of isolated bacteriophages

Phage name	Genera of lytic <i>S. aureus</i> phages		<i>S. aureus</i> integrase genes [20]						
	<i>Kayvirus</i>	<i>Rosenblumvirus</i>	Sa1int	Sa2int	Sa3int	Sa4int	Sa5int	Sa6int	Sa7int
Ast1	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ast2	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ast3	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ast4	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ast5	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ast6	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ast7	+	-	-	-	-	-	-	-	-

Conclusions. Results of the present work demonstrate the chronically *S. aureus* colonized tonsils as a new source for isolation of bacteriophages against these staphylococci. In particularly the cultures of the *S. aureus* themselves can be considered as a source of lytic phages. This novel finding correlate good with recent results of works of Głowacka-Rutkowska A. et al. [9, 10].

The fact of mitomycin C induction of the *Kayvirus* bacteriophages, that were previously known only as lytic, bring new direction of both development of new phage isolation methods and optimization of phage therapy. According to the NCBI database currently at least 56 representatives of this genus have annotated genome (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=1857843>). Since the first publication of the type species phage K genome (S. O'Flaherty et al., 2004) a number of studies of the *Kayvirus* phages demonstrate strongly the absence of integrases or other factors able to provide the temperate life cycle [17, 18]. However, the coexistence of these bacteriophages and clinical isolates indicates a possibility of the pseudolysogenic life cycle for the representative of the genus *Kayvirus* and matches to the recent hypothesis [10]. Further, we are planning to present complete genome sequences of the isolated Kayviruses.

In general the pseudolysogeny is not a contraindication for therapeutic application of bacteriophages but under this condition efficacy of phage therapy can be decreased. Thus further evaluation of the factors provoke the pseudolysogeny by isolated phages as well as evaluation of known *Kayvirus* phages and *S. aureus* coexistence is required in order to develop clinical recommendations for optimal phage therapy.

Acknowledgements. The research was carried out in a frame of the state assignment of Ministry of Health of Russian Federation. The research was supported by gratuitous agreements of scientific cooperation.

References

1. Abedon, S. T. Phage therapy: eco-physiological pharmacology. *Scientifica*, 2014, vol. 2014, article ID 581639. doi: 10.1155/2014/581639.
2. Abedon, S. T. Bacteriophage exploitation of bacterial biofilms: Phage preference for less mature targets? *FEMS microbiology letters*, 2016, vol. 363, no. 3, PII fnv246. doi: 10.1093/femsle/fnv246.
3. Aleshkin A. V., Ershova O. N., Volozhantsev N. V., Svetoch E. A., Popova A. V., Rubalskii E. O., Borzilov A. I., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Karaulov A. V., Galimzyanov K. M., Rubalsky O. V., Bochkareva S. S.. Phage-biotics in treatment and prophylaxis of healthcare-associated infections. *Bacteriophage*, 2016, vol. 6, no. 4, e1251379. doi: 10.1080/21597081.2016.1251379.
4. Bai J., Kim Y. T., Ryu S., Lee J. H. Biocontrol and rapid detection of food-borne pathogens using bacteriophages and endolysins. *Frontiers in microbiology*, 2016, vol. 7, article 474. doi: 10.3389/fmicb.2016.00474.
5. Billard-Pomares T., Fouteau S., Jacquet M. E., Roche D., Barbe V., Castellanos M., Bouet J. Y., Cruveiller S., Médigue C., Blanco J., Clermont O., Denamur E., Branger C. Characterization of a P1-like bacteriophage carrying an SHV-2 extended-spectrum β -lactamase from an *Escherichia coli* strain. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2014, vol. 58 (11), p. 6550–6557. doi: 10.1128/AAC.03183-14.
6. Bochkareva S. S., Aleshkin A. V., Ershova O. N., Novikova L. I., Karaulov A. V., Kiseleva I. A., Zul'karneev E. R., Rubal'skii E. O., Zeigarnik M. V. Anti-phage antibody response in phage therapy against healthcare-associated infections (HAIs). *Infectious diseases*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 35–40. doi: 10.20953/1729-9225-2017-1-35-40.
7. Bondy-Denomy J., Qian J., Westra E. R., Buckling A., Guttman D. S., Davidson A. R., Maxwell K. L. Prophages mediate defense against phage infection through diverse mechanisms. *The ISME journal*, 2016, vol. 10, no. 12, pp. 2854–2866. doi: 10.1038/ismej.2016.79.
8. Cavalcanti V. P., de Camargo L. A., Moura F. S., de Melo Fernandes E. J. *Staphylococcus aureus* in tonsils of patients with recurrent tonsillitis: prevalence, susceptibility profile, and genotypic characterization. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 8–14. doi: 10.1016/j.bjid.2018.12.003.
9. Głowacka-Rutkowska A., Gozdek A., Empel J., Gawor J., Żuchniewicz K., Kozińska A., Dębski J., Gromadka R., Łobocka M. The ability of lytic staphylococcal Podovirus vB_SauP_phiAGO1.3 to coexist in equilibrium with its host facilitates the selection of host mutants of attenuated virulence but does not preclude the phage antistaphylococcal activity in a nematode infection model. *Frontiers in microbiology*, 2019, vol. 9, article 3227. doi: 10.3389/fmicb.2018.03227.
10. Głowacka-Rutkowska A., Ulatowska M., Empel J., Kowalczyk M., Boreczek J., Łobocka M. A Kayvirus distant homolog of staphylococcal virulence determinants and VISA biomarker is a phage lytic enzyme. *Viruses*, 2020, vol. 12, no. 3, p. 292. doi:10.3390/v12030292.
11. Goerke C., Pantucek R., Holtfreter S., Schulte B., Zink M., Grumann D., Bröker B. M., Doskar J., Wolz C. Diversity of prophages in dominant *Staphylococcus aureus* clonal lineages. *Journal of bacteriology*, 2009, vol. 191, no. 11, pp. 3462–3468. doi:10.1128/JB.01804-08.
12. Krahn T., Wibberg D., Maus I., Winkler A., Bontron S., Sczyrba A., Nordmann P., Pühler A., Poirel L., Schlüter A. Intraspecies transfer of the chromosomally encoded *Acinetobacter baumannii* bla_{NDM-1} carbapenemase gene. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 2016, vol. 60 (5), pp. 3032–3040. doi: 10.1128/AAC.00124-16.
13. Kutter E., Sulakvelidze A. *Bacteriophages: biology and applications*. Boca Raton, London, New York, Washington: CRC Press, 2005, 510 p.
14. Levin-Reisman I., Ronin I., Gefen O., Braniss I., Shoresh N., Balaban N. Q. Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance. *Science (New York, N.Y.)*, 2017, vol. 355, no. 6327, pp. 826–830. doi: 10.1126/science.aaj2191.
15. McCarthy A. J., Witney A. A., Lindsay J. A. *Staphylococcus aureus* temperate bacteriophage: carriage and horizontal gene transfer is lineage associated. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2012, vol. 2, article 6. doi: 10.3389/fcimb.2012.00006.
16. Miller-Ensminger T., Garretto A., Brenner J., Thomas-White K., Zambom A., Wolfe A. J., Putonti C. Bacteriophages of the urinary microbiome. *Journal Bacteriological*, 2018, vol. 200, no. 7, e00738-17. doi: 10.1128/JB.00738-17.
17. Oduor J. M. O., Kiljunen S., Kadija E., Mureithi M. W., Nyachio A., Skurnik M. Genomic characterization of four novel *Staphylococcus myovirus*s. *Archives of virology*, 2019 vol. 164, no. 8, pp. 2171–2173. doi: 10.1007/s00705-019-04267-0.
18. O'Flaherty S., Coffey A., Edwards R., Meaney W., Fitzgerald G. F., Ross R. P. Genome of staphylococcal phage K: a new lineage of Myoviridae infecting gram-positive bacteria with a low G+C content. *Journal of bacteriology*, 2004, vol. 186, no. 9, pp. 2862–2871. doi:10.1128/jb.186.9.2862-2871.2004.
19. Sekizuka T., Yamamoto A., Komiya T., Kenri T., Takeuchi F., Shibayama K., Takahashi M., Kuroda M., Iwaki M. *Corynebacterium ulcerans* 0102 carries the gene encoding diphtheria toxin on a prophage different from the *C. diphtheriae* NCTC 13129 prophage. *BMC Microbiology*, 2012, vol. 12, Article number: 72. doi: 10.1186/1471-2180-12-72.

20. Stepanović S., Vukovic D. N., Dakic I. R., Savic B., Svabić-Vlahović M. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. *Journal of microbiological methods*, 2000, vol. 40, no. 2, pp. 175–179. doi: 10.1016/s0167-7012(00)00122-6.

21. Stewart P. S. Antimicrobial tolerance in biofilms. *Microbiology spectrum*, 2015, vol. 3, no. 3. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0010-2014.

22. Umminger J., Krueger H., Beckmann E., Kaufeld T., Fleissner F., Haverich A., Shrestha M., Martens A. Management of early graft infections in the ascending aorta and aortic arch: a comparison between graft replacement and graft preservation techniques. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 2016, vol. 50, no. 4, pp. 660–667. doi: 10.1093/ejcts/ezw150.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616.24-001

DOI 10.17021/2020.15.4.15.23

© И.А. Аверина, Д.Ф. Сергиенко, 2020

АНАЛИЗ УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Аверина Ирина Анатольевна, аспирант кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-610-67-40, e-mail: iradoc77@mail.ru.

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-280-40-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

Изучен статус витамина D у когорты пациентов с хроническими заболеваниями легких, конкретизированы показатели сывороточного кальцидиола у группы контроля, состоящей из условно здоровых детей Астраханской области. Выявлена закономерность значений сывороточного кальцидиола, обусловленная этиологией возникновения хронических заболеваний легких, определены показатели уровня витамина D в сыворотке крови у детей контрольной группы. Проанализирована ось значений уровня витамина D в зависимости от возрастного аспекта и гендерного фактора у пациентов с хроническими заболеваниями легких и в группе контроля.

Ключевые слова: хронические заболевания легких, хронический бронхит, муковисцидоз, иммунодефициты, витамин D, дети.

ANALYSIS OF VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY PATHOLOGY AND HEALTHY CHILDREN IN ASTRAKHAN REGION

Averina Irina A., post graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-610-67-40, e-mail: iradoc77@mail.ru.

Sergienko Diana F., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-280-40-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

Vitamin D status was studied in a cohort of patients with chronic lung diseases, serum calcidiol indicators were specified in a control group consisting of conditionally healthy children of the Astrakhan region. The regularity of serum calcidiol values is revealed due to the aetiology of chronic lung diseases, the serum vitamin D levels in the children of the control group are determined. The axis of vitamin D levels according to age aspect and gender factor in patients with chronic lung diseases and the control group was analyzed.

Key words: chronic lung diseases, chronic bronchitis, cystic fibrosis, immunodeficiencies, vitamin D, children.

Введение. Хронические заболевания легких (ХЗЛ), представленные большим разнообразием нозологических форм, являются наиболее сложным разделом детской пульмонологии. Хроническое поражение органов дыхания ассоциировано с постоянным интоксикационным синдромом, гипоксией, изменениями в системе иммунитета, что ведет к ранней инвалидизации больных, необходимости

постоянного проведения лечебных мероприятий, снижению продолжительности жизни, высоким экономическим затратам. Это обуславливает медико-социальную значимость данной группы заболеваний. В настоящее время ведется активный поиск основных предикторов развития и тяжести течения ХЗЛ для понимания патогенетических основ и формирования персонализированного подхода к терапии [3, 4, 15].

Особое внимание исследователей сегодня привлекают плейотропные эффекты витамина D и его рецептора. Доказано, что значимость витамина D для организма человека определяется не только способностью регулировать остеогенез и кальций-фосфорный обмен, но и другими очень важными функциями. Рецепторы к активным метаболитам витамина D присутствуют в большинстве клеток и тканей организма, что также говорит о его участии в регуляции различных биологических функций. Внескелетные эффекты включают в себя регуляцию клеточной пролиферации и дифференцировки клеток, ингибирование ангиогенеза, стимуляцию образования макрофагов. Витамин D участвует в транскрипции около 200 генов, поэтому в настоящий момент он рассматривается как один из важных компонентов в регулировании процессов воспаления при хронических заболеваниях респираторного тракта [3, 10, 20].

Цель: установить влияние сывороточного кальцидиола на течение хронических заболеваний легких у детей.

Материалы и методы исследования. За период проведения исследовательской работы осуществлено комплексное обследование 98 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев 29 дней с различными нозологическими формами, относящимися к ХЗЛ. Больные получали лечение в пульмонологическом отделении ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани в период с 2016 по 2019 гг. Согласно дизайну исследования, все пациенты были разделены на две группы. Первую группу ($n = 42$) составили дети в возрасте от 3 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней ($7,67 \pm 0,54$ лет) с ХЗЛ, сформированными первоначально на здоровой легочной ткани. В данную группу вошли пациенты с диагнозами «хронический бронхит» ($n = 30$; $8,0 \pm 0,67$ лет) и «облитерирующий бронхит» ($n = 12$; $6,83 \pm 0,84$ лет). Вторая группа ($n = 56$) была представлена детьми в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев 29 дней ($8,77 \pm 0,75$ лет) со вторичными хроническими заболеваниями легких, а именно муковисцидозом ($n = 34$; $9,0 \pm 1,09$ лет), первичными иммунодефицитами ($n = 12$; $10,67 \pm 1,05$ лет) и пороками развития легких ($n = 10$; $6,60 \pm 1,27$ лет).

В контрольную группу для определения уровня сывороточного кальцидиола вошли 93 условно здоровых ребенка, проходивших плановое обследование согласно декретированным срокам в амбулаторно-поликлинических условиях.

В соответствии с нозологическими формами верифицировали диагнозы, основываясь на данных комплексного обследования, учитывая клинические и анамнестические сведения, а также данные стандартизированного обследования (лабораторного и инструментального), согласно классификации клинических форм ХЗЛ у детей.

Уровень витамина D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью специализированных наборов ЗАО «ДРГ Техсистемс» (Россия).

Статистическая обработка данных была проведена методами вариационной статистики. Для оценки значимости различий между фактическим количеством исходов, выявленным в результате исследования, и теоретическим количеством, которое можно было ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы, использовали непараметрический метод статистики – критерий χ^2 Пирсона. Если при анализе четырехпольных таблиц хотя бы в одной ячейке число ожидаемого явления было меньше 10, то рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. При нормальном распределении признака для проверки средних величин генеральных совокупностей, извлеченных из выборок использовался дисперсионный анализ ANOVA (Analysis of Variation).

Результаты исследования и их обсуждение. Руководствуясь национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ» 2018 г., дефицит витамина D определяли как концентрацию кальцидиола в сыворотке крови < 20 нг/мл, недостаточность – от 20 до 30 нг/мл, референтные значения выше 30 нг/мл. Согласно дизайну исследования, были проанализированы изменения статуса витамина D у детей при первичных и вторичных ХЗЛ, а также конкретизированы значения витамина D в сыворотке крови у здоровых детей Астраханской области для сравнительной характеристики с основной когортой.

Статус витамина D у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ и в группе контроля выглядел следующим образом (табл. 1–3).

Таблица 1

Оценка статуса витамина D у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ и детей контрольной группы

Уровень сывороточного кальцидиола	Группа контроля (n = 93)	Первая группа (n = 42)	Вторая группа (n = 56)	Статистическая значимость
Дефицит < 20 нг/мл	21 (22,6 %)	8 (19,05 %)	36 (64,3 %) OR = 6,579 (ДИ 3,321–13,035)	$\chi^2 = 32,646$, df = 2, p < 0,001
Недостаточность 21–29 нг/мл	12 (12,9 %)	26 (61,9 %) OR = 8,464 (ДИ 3,955–18,110)	12 (21,4 %)	$\chi^2 = 36,875$, df = 2, p < 0,001
Референтные значения > 30 нг/мл	60 (64,5 %) OR = 9,318 (ДИ 4,704–18,460)	8 (19,05 %)	8 (14,3 %)	$\chi^2 = 46,480$, df = 2, p < 0,001

Таблица 2

Оценка статуса витамина D у пациентов с первичными ХЗЛ и детей контрольной группы

Уровень сывороточного кальцидиола	Группа контроля (n = 93)	Первая группа (n = 42)	Статистическая значимость
Дефицит < 20 нг/мл	21 (22,6 %)	8 (19,05 %)	$\chi^2 = 0,214$ df = 1 p = 0,644
Недостаточность 21–29 нг/мл	12 (12,9 %)	26 (61,9 %) OR = 10,969 (ДИ 4,599–26,159)	$\chi^2 = 34,350$ df = 1 p < 0,001
Референтные значения > 30 нг/мл	60 (64,5 %) OR = 7,727 (ДИ 3,207–18,621)	8 (19,05 %)	$\chi^2 = 23,928$ df = 1 p < 0,001

Таблица 3

Оценка статуса витамина D у пациентов с вторичными ХЗЛ и детей контрольной группы

Уровень сывороточного кальцидиола	Группа контроля (n = 93)	Вторая группа (n = 56)	Статистическая значимость
Дефицит < 20 нг/мл	21 (22,6 %)	36 (64,3 %) OR = 6,171 (ДИ 2,970–12,825)	$\chi^2 = 25,268$ df = 1 p < 0,001
Недостаточность 20–30 нг/мл	12 (12,9 %)	12 (21,4 %)	$\chi^2 = 1,880$ df = 1 p = 0,171
Референтные значения > 30 нг/мл	60 (64,5 %) OR = 10,909 (ДИ 4,613–25,796)	8 (14,3 %)	$\chi^2 = 35,546$ df = 1 p < 0,001

Статистически значимо чаще во второй группе определяли дефицит витамина D по сравнению с контрольной группой и с уровнем сывороточного кальцидиола у детей первой группы ($\chi^2 = 32,646$; df = 2; p < 0,001; OR = 6,579; ДИ 3,321–13,035). Согласно данным литературы, наибольшая концентрация рецепторов к витамину D отмечена в эпителии тонкого и толстого кишечника, бронхов, дистальных отделах канальцев почек, где активные компоненты метаболизма витамина D и рецепторов к витамину D объединяются в единую систему, функции которой состоят в способности генерировать биологические реакции в тканях-мишенях за счет геномных механизмов и внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с рецепторами к витамину D [3, 4, 15, 10, 20]. Вероятно, дефицит сывороточного кальцидиола в группе менделирующих заболеваний, основой которых в представленном исследовании стали больные с муковисцидозом, связан с этиологически значимым генетическим дефектом, приводящим к нарушению формирования липазы поджелудочной железой, функцией которой является участие в расщеплении жирорастворимых компонентов, в том числе и витаминов А, D, Е, К. Помимо этого, согласно проведенным ранее исследованиям у больных муковисцидозом, причинами гиповитаминоза D считаются: нарушение гидроксирования витамина D

в печени, снижение уровня витамин D-связывающего белка, избегание пребывания пациентов на солнечном свете из-за фотосенсибилизации при применении антибиотиков фторхинолонового ряда, недостаток жировой ткани, а также генетически обусловленное повышение уровня основных провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8), которые проводят к нарушению обмена витамина D [2, 9, 13, 18, 19]. Не исключается влияние геномных механизмов первичного иммунодефицита на обмен витамина D, которые также были включены во вторую группу [12, 14, 20]. Таким образом, достоверное превалирование дефицита витамина D у пациентов с наследственными заболеваниями относительно первой группы ($\chi^2 = 32,646$, $df = 2$, $p < 0,001$) (табл. 1) связано с основными этиологическими значимыми генетическими дефектами, обуславливающими нарушение обмена витамина D. При анализе показателей у больных первой группы достоверно чаще отмечали недостаточность сывороточного кальцидиола ($\chi^2 = 35,546$, $df = 1$, $p < 0,001$). Представленные результаты совпадают с итогами исследований во взрослой когорте у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, где также превалировали характерные для недостаточности витамина D показатели [1, 4, 15, 17, 23].

Согласно полученным результатам, более чем у 60 % детей контрольной группы были выявлены референтные значения витамина D, однако в 35 % случаев отмечалось снижение уровня витамина D различной степени, а именно – дефицит (22,6 %) и недостаточность (12,9 %). Результаты данного исследования имеют ряд отличий от эпидемиологических тенденций, связанных со снижением уровня витамина D в других регионах. Так, при анализе амбулаторных карт детей Московской области в 2017 г. нормативные значения витамина D были выявлены у 38 % пациентов клиники ($39,7 \pm 9,6$ нг/мл), дефицит – у 25 % ($16,2 \pm 3,4$ нг/мл), а недостаточность – у 37 % ($24,9 \pm 2,5$ нг/мл) пациентов [6, 11, 22]. Исследования уровня витамина D в сыворотке крови у детей и подростков Тихоокеанского региона показали, что 37,3 % обследованной популяции имели значения ниже 20 нг/мл [5, 6, 7, 8]. Высокий процент детей и подростков в Астраханской области с референтными значениями сывороточного уровня витамина D, видимо, связан с климатическими особенностями региона (более 195 солнечных дней в году, продолжительность осенне-зимнего периода – от 98 до 101 дня).

Распределение по гендерному признаку в зависимости от уровня витамина D в изучаемых группах представлено в таблице 4.

Таблица 4

Сравнение уровня витамина D у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ и детей контрольной группы с учетом гендерного признака

Уровень сывороточного кальцидиола	Группа контроля (n = 93)		Первая группа (n = 42)		Вторая группа (n = 56)	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Дефицит < 20 нг/мл	8 (8,6 %)	13 (14,0 %)	6 (14,3 %)	2 (4,8 %)	20 (35,7 %)	16 (28,6 %)
Недостаточность 20–30 нг/мл	7 (7,5 %)	5 (5,4 %)	12 (28,6 %)	14 (33,3 %)	4 (7,1%)	8 (14,2 %)
Референтные значения > 30 нг/мл	31 (33,3 %)	29 (31,2 %)	6 (14,3 %)	2 (4,8 %)	4 (7,1 %)	4 (7,1 %)
Статистическая достоверность	$\chi^2 = 1,580$ $df = 2$ $p = 0,454$		$\chi^2 = 3,365$ $df = 2$ $p = 0,186$		$\chi^2 = 1,778$ $df = 2$ $p = 0,412$	

При сравнительном анализе уровня витамина D в сыворотке крови в популяции обследуемых пациентов и детей контрольной группы по гендерному признаку достоверных различий выявлено не было ($\chi^2 = 1,580$, $p = 0,484$, $df = 2$). Подобные тенденции выявлены при исследовании детской и взрослой когорты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в Ивановской области, где по половому признаку достоверных различий также не было отмечено [11, 16, 21].

Изменение значений витамина D в зависимости от возраста у обследованных больных и группы контроля отражено в таблице 5.

Таблица 5

Сравнение уровня витамина D у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ и детей контрольной группы с учетом возраста

Возраст	Уровень сывороточного кальцидиола (нг/мл)			Статистическая значимость Критерий ANOVA
	Группа контроля (n = 93)	Первая группа (n = 42)	Вторая группа (n = 56)	
До 3 лет	18,27 ± 1,15 (n = 23)	17,3 ± 0 (n = 2)	19,08 ± 2,50 (n = 10)	F _{эмп.} = 0,1025 p = 0,398
3–7 лет	27,0 ± 1,13 (n = 24)	22,68 ± 0,42 (n = 20)	24,31 ± 2,67 (n = 16)	F _{эмп.} = 2,5481 p = 0,087
7–11 лет	36,21 ± 0,56 (n = 23)	23,0 ± 2,64 (n = 10)	15,39 ± 2,3 (n = 14)	F _{эмп.} = 93,6948 p < 0,01
Старше 12 лет	34,43 ± 1,62 (n = 23)	29,62 ± 2,30 (n = 10)	12,51 ± 1,30 (n = 16)	F _{эмп.} = 114,225 p < 0,01

При статистическом анализе между группами были выявлены достоверные различия у детей младшего школьного возраста и подростков (F_{эмп.} = 93,6948, p < 0,01; F_{эмп.} = 114,225, p < 0,01, соответственно) (табл. 5).

При парном сравнении уровня витамина D в возрастном аспекте определяли достоверные различия у детей дошкольного возраста между группой контроля и первичными ХЗЛ, а именно – выявлено уменьшение показателей в первой группе (t = 3,58, p = 0,000892). В то время как у детей младшего и старшего школьного возраста статистическая достоверность выявлена между первой и контрольной группой, второй и контрольной группой, а также между первой и второй группой (t = 4,89, p = 0,000031; t = 8,80, p < 0,01; t = 8,80, p < 0,01; t = 2,17, p = 0,041333, соответственно).

Наиболее выраженные различия показателей уровня витамина D определяли между контрольной группой и наследственными заболеваниями легких у детей в младшем и старшем школьном возрасте (табл. 6).

Статистически значимые различия по статусу витамина D начиная со школьного возраста определяются между пациентами первой и второй групп: у больных с первичными ХЗЛ значения соответствовали недостаточности сывороточного кальцидиола, тогда как у детей со вторичными ХЗЛ регистрировали дефицитные значения (t = 6,47, p < 0,01) (табл. 6).

Таблица 6

Сравнительная характеристика уровня витамина D у пациентов обследованных групп с учетом возраста

Возраст	Уровень сывороточного кальцидиола (нг/мл)			Статистическая значимость
	Группа контроля (n = 93)	Первая группа (n = 42)	Вторая группа (n = 56)	
До 3 лет	18,27 ± 1,15 (n = 23)	17,3 ± 0,0 (n = 2)	19,08 ± 2,50 (n = 10)	t-Стьюдента: t = 0,84; p ₁ = 0,408439 t = 0,07; p ₂ = 0,945412 t = 0,31; p ₃ = 0,762148
3–7 лет	27,0 ± 1,13 (n = 24)	22,68 ± 0,42 (n = 20)	24,31 ± 2,67 (n = 16)	t-Стьюдента: t = 3,58; p ₁ = 0,000892 t = 0,93; p ₂ = 0,359515 t = 0,60; p ₃ = 0,550584
7–11 лет	36,21 ± 0,56 (n = 23)	23,0 ± 2,64 (n = 10)	15,39 ± 2,3 (n = 14)	t-Стьюдента: t = 4,89; p ₁ = 0,000031 t = 8,80; p ₂ < 0,01 t = 2,17; p ₃ = 0,041333
Старше 12 лет	34,43 ± 1,62 (n = 23)	29,62 ± 2,30 (n = 10)	12,51 ± 1,30 (n = 16)	t-Стьюдента: t = 1,78; p ₁ = 0,085295 t = 11,38; p ₂ < 0,01 t = 6,47; p ₃ < 0,01

Примечание: p₁ – сравнение по исследуемому показателю группы контроля и пациентов с первичными ХЗЛ; p₂ – сравнение по исследуемому показателю группы контроля и пациентов с вторичными ХЗЛ; p₃ – сравнение по исследуемому показателю пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ

Полученные данные у относительно здоровых детей из группы контроля не совпадают с результатами многоцентрового исследования «Родничок», проведенного с 2013 по 2014 гг. и показавшего, что в разных городах Российской Федерации недостаточный уровень витамина D имеют 48 % детей раннего возраста, а дефицит – 90,8 %, и лишь треть детей имела оптимальный уровень обеспеченности витамином [5, 11, 12, 14]. Возможно, полученные в представленном исследовании результаты разнятся вследствие реализации программы по масштабной профилактике дефицита витамина D в России, которая осуществляется с 2018 г., в то время как сыворотку группы контроля собирали в период с 2017 по 2019 гг.

Заключение. При анализе показателей сывороточного кальцидиола у пациентов с хроническими заболеваниями легких отмечено, что в во второй группе статистически значимо чаще определяли дефицит сывороточного кальцидиола по сравнению с контрольной группой и с группой пациентов с первичными хроническими заболеваниями. Тогда как недостаточность витамина D статистически значимо чаще отмечалась у больных первой группы.

В группе хронических заболеваний легких, сформированных на интактном легком, полученные результаты, видимо, ассоциированы с отсутствием генетически детерминированных изменений, приводящих к хроническому воспалению, с одной стороны, и синдрому мальабсорбции с другой, что наблюдается у пациентов со вторичными хроническими заболеваниями легких.

Полученные результаты оценки уровня сывороточного кальцидиола у детей контрольной группы отражают эпидемиологическую проблему дефицита витамина D у детей Астраханской области как часть медико-социальной проблемы мирового масштаба. Только у 60 % условно здоровых детей выявлены референтные значения, тогда как в 35 % случаях отмечали недостаточность и дефицит витамина D в сыворотке.

Оценка показателей сывороточного кальцидиола у пациентов с хроническими заболеваниями легких и в группе контроля по гендерному признаку статистически значимых различий не выявила.

Анализ значений витамина D в зависимости от возраста у обследованных больных и в группе контроля показал, что его дефицит выявлен у детей со вторичными хроническими заболеваниями легких, в то время как референтные значения определяли в контрольной группе. У детей первой группы регистрировали недостаточность сывороточного уровня витамина D по сравнению с группой контроля во всех возрастных периодах, начиная с дошкольного возраста. При этом наблюдается уверенная тенденция к повышению показателей витамина D до пороговых нормативных значений у подростков.

Проведенный анализ позволяет утверждать, что изменение показателей сывороточного витамина D зависит от этиологии недуга, возрастного аспекта и степени социализации детей.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости систематического мониторинга сывороточного уровня витамина D как у пациентов с хроническими заболеваниями легких, так и у условно здоровых детей.

Список литературы

1. Баженов, Е. Е. Клинико-фармакологические основы современной пульмонологии : учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей пульмонологов / под ред. Е. Е. Баженова, В. А. Ахмедова, В. А. Остапенко. – М. : БИНОМ, 2015. – 362 с.
2. Баранова, И. А. Остеопороз при муковисцидозе : вопросы терминологии, диагностики и клинической картины / И. А. Баранова, Е. И. Кондратьева, С. А. Красовский // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 291–297.
3. Башкина, О. А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиноterapia у детей с рецидивированием респираторных заболеваний : дис. ... д-ра мед. наук / О. А. Башкина. – М., 2006. – 245 с.
4. Громова, О. А. Метаболиты витамина D : роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, И. К. Томилова, А. В. Гилельс // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 4–10.
5. Захарова, И. Н. Витамин D : новый взгляд на роль в организме : учебное пособие / И. Н. Захарова, Т. Э. Боровик, Т. М. Творогова, Ю. А. Дмитриева, С. В. Васильева, Н. Г. Звонкова. – М. : Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2014. – 96 с.
6. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные факты о витамине D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 20–25.
7. Захарова, И. Н. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации : современные подходы к коррекции» (обзор основных положений документа) / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, В. А. Курьянинова, С. В. Долбня, А. Н. Касьянова, Н. Г. Сугян, Е. А. Соловьева, Е. А. Деринова // Медицинский оппонент. – 2018. – № 1. – С. 30–37.

8. Захарова, И. Н. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему : пособие для врачей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Т. Э. Боровик, Ю. А. Дмитриева. – М. : Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2011. – 96 с.
9. Квашнина, Л. В. Иммуномодулирующие эффекты витамина D у детей / Л. В. Квашнина // *Здоровье ребенка*. – 2013. – № 7 (50). – С. 134–138.
10. Климов, Л. Я. Обеспеченность витамином D детей и подростков с муковисцидозом, проживающих на юге России, в зимнее время года / Л. Я. Климов, С. В. Долбня, Е. И. Кондратьева, А. А. Дятлова, Е. А. Енина, В. А. Курьянинова, А. Н. Касьянова, Е. К. Жекайте, Д. В. Бобрышев, И. В. Маркарова, Т. М. Вдовина, А. А. Шафорост // *Медицинский совет*. – 2019. – № 2. – С. 240–249.
11. Ковальчук, Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии : учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. – М : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 247–381.
12. Кондратьева, Е. И. Содержание витамина D в разные периоды года при муковисцидозе у пациентов Московского региона / Е. И. Кондратьева, Е. К. Жекайте, Г. В. Шмарина, В. С. Никонова, А. Ю. Воронкова, В. Д. Шерман, С. В. Костюк // *Вопросы детской диетологии*. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 21–27.
13. Мальцев, С. В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // *Практическая медицина*. – 2014. – № 9 (85). – С. 12–18.
14. Мансурова, Г. Ш. Остеопороз у детей : роль кальция и витамина D в профилактике и терапии / Г. Ш. Мансурова, С. В. Мальцев // *Практическая медицина*. – 2017. – № 5 (106). – С. 55–59.
15. Мизерницкий, Ю. Л. Редкие заболевания легких у детей – актуальная проблема современной пульмонологии / Ю. Л. Мизерницкий, Н. Н. Розина, Л. В. Соколова, А. Е. Богорад, О. В. Грязина // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2012. – № 4 (1). – Р. 44–49.
16. Мирная, С. С. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза / С. С. Мирная, Е. А. Пигарова, А. В. Беляева, Н. Г. Мокрышева, А. Н. Тюльпаков, Л. Я. Рожинская // *Остеопороз и остеопатии*. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 32–36.
17. Сергиенко, Д. Ф. Особенности клинического течения и механизмы иммунной регуляции у детей с муковисцидозом : монография / Д. Ф. Сергиенко, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов. – Астрахань, 2010. – 138 с.
18. Пашкевич, А. А. Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом / А. А. Пашкевич, Т. С. Борисенко, И. В. Кайстрия, А. В. Орлов, В. В. Дорофейков, Л. А. Желенина, М. М. Костик // *Лечение и профилактика*. – 2018. – Т. 8, № 1 (25). – С. 5–12.
19. Чучалин, А. Г. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / А. Г. Чучалин, Н. А. Геппе, Н. Н. Розина, И. К. Волков, Ю. Л. Мизерницкий, Р. Г. Артамонов, И. К. Ашерова, Б. М. Блохин, А. В. Богданова, А. Е. Богорад, Е. И. Васильева, И. В. Давыдова, Д. Н. Дегтярев, Г. М. Дементьева, Я. И. Жаков, О. В. Зайцева, Н. А. Ильенкова, Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, Т. Н. Кожевникова, Л. В. Козлова, Е. Г. Кондюрина, Н. С. Лев, О. Ф. Лукина, А. Б. Малахов, Ф. К. Манеров, Н. Г. Машукова, И. М. Мельникова, Н. А. Мокина, А. Ф. Неретина, Д. Ю. Овсянников, А. Я. Осин, Н. С. Побединская, С. С. Постников, В. А. Ревякина, В. А. Романенко, А. И. Рывкин, Г. А. Самсыгина, Е. В. Середа, Н. Д. Сорока, Т. В. Спичак, В. К. Таточенко, А. Н. Узунова, А. М. Федоров, Р. М. Файзуллина, С. А. Царькова, М. М. Чепурная, Н. П. Шабалов, В. И. Шилко // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2010. – Т. 89, № 4. – С. 6–15.
20. Шапошникова, К. В. Клинико-диагностическое значение компонентов комплемента при крапивнице и атопическом дерматите у детей / К. В. Шапошникова, О. А. Башкина, О. В. Логунов, А. В. Кокуев // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 88–93.
21. Шерман, В. Д. Муковисцидоз : определение, диагностические критерии, терапия / В. Д. Шерман, Н. Ю. Каширская, Е. И. Кондратьева, А. Ю. Воронкова, Н. И. Капранов, Е. Л. Амелина, С. А. Красовский, Н. В. Петрова, А. В. Полякова, Т. Е. Иващенко, А. Е. Павлов, Р. А. Зинченко, Е. К. Гинтер, С. И. Куцев, О. Н. Одиноква, Л. П. Назаренко, И. К. Ашерова, Т. Е. Гембицкая, Н. А. Ильенкова, И. П. Каримова, Н. Б. Мерзлова, Л. С. Намазова-Баранова, А. Ф. Неретина, В. С. Никонова, А. В. Орлов, Т. А. Протасова, С. Ю. Семькин, Д. Ф. Сергиенко, О. И. Симонова, Л. А. Шабалова // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2017. – № 2. – С. 90–98.
22. Bradley, M. Judy Cystic fibrosis research in allied health and nursing professions // J. M. Bradley, S. Madge, A. M. Morton, A. L. Quittner, J. S. Elborn // *Journal of Cystic Fibrosis*. – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 387–392.
23. Bscheider, M. Vitamin D immunoregulation through dendritic cells / M. Bscheider, E. C. Butcher // *Immunology*. – 2016. – Vol. 148, № 3. – P. 227–236.

References

1. Bazhenov, E. E., Akhmedov V. A., Ostapenko V. A. *Kliniko-farmakologicheskie osnovy sovremennoy pul'monologii [Clinical and pharmacological foundations of modern pulmonology: a textbook for the system of post-graduate professional education of pulmonologists]*. Moscow, BINOM, 2015, 362 p.
2. Baranova, I. A., Kondratieva E. I., Krasovsky S. A. *Osteoporoz pri mukovistsidoze: voprosy terminologii, diagnostiki i klinicheskoy kartiny [Osteoporosis in cystic fibrosis: questions of terminology, diagnostics and clinical picture]* Pul'monologiya [Pulmonology], 2017, vol. 27, no. 2, pp. 291–297.

3. Bashkina, O. A. Kliniko-immunologicheskiy monitoring itsitokinoterapiya u detey s retsidivirovaniem respiratornykh zabolevaniy. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Clinical and immunological monitoring of cytokine therapy and in children with the recurrence of respiratory diseases. Thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 245 p.
4. Gromova, O. A., Torshin I. Yu., Tomilov K. I., Gilels A. V. Metabolityvitamina D: rol' v diagnostikeiterapii vitamin D-zavisimoy patologii [Metabolites of vitamin D: role in the diagnosis and therapy of vitamin D-dependent pathology] Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]. 2017, no. 5 (106), pp. 4–10.
5. Zakharova, I. N., Borovik T. E., Tvorogova T. M., Dmitrieva Yu. A., Vasileva S. V., Zvonkova N. G. Vitamin D: novyy vzglyad na rol' v organizme [Vitamin D: a new look at the role in the body: studies'. Manual]. Moscow, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation], 2014, 96 p.
6. Zakharova, I. N., Yablochkova S. V., Dmitrieva Yu. A. Izvestnyei neizvestnyye fakty o vitamine D [Known and unknown facts about vitamin D]. Voprosy sovremennoy pediatrii [Questions of modern Pediatrics]. 2013, vol. 12, no. 2, pp. 20–25.
7. Zakharova, I. N., Klimov L. Ya., Kuryaninova V. A., Dolbnya S. V., Kasyanova A. N., Sugan N. G., Soloviev E. A., Darinova E. A. Natsional'naya programma "Nedostatochnost' vitamina D u detey i podrostkov Rossiyskoy Federatsii: sovremennyye podkhody k korrektsii" (obzor osnovnykh polozheniy dokumenta) [National program "Vitamin D Deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction" (overview of the main provisions of the document)]. Meditsinskiy opponent [Medical opponent], 2018, no. 1, pp. 30–37.
8. Zakharova, I. N., Korovina N. A., Borovik T. E., Dmitrieva Y. A. Rakhitigipo vitaminov D – novyy vzglyad na davnosush chestvu yushchuyu problemu: posobie dlya vrachey [Rickets and hypovitaminosis D-a new look at a long-standing problem: a guide for doctors]. Moscow, Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2011, 96 p.
9. Kvashnina, L. V. Immunomoduliruyushchie efekty vitamina D u detey [Immunomodulatory effects of vitamin D in children]. Zdorov'e rebenka [Child Health], 2013, no. 7 (50), pp. 134–138.
10. Klimov, L. Ya., Dolbnya S. V., Kondratieva E. I., Dyatlova A. A., Enina E. A., Kuryaninova V. A., Kasyanova A. N., Zhekaite E. K., Bobryshev D. V., Markarova I. V., Vdovina T. M., Shaforost A. A. Obespechennost' vitaminom D detey i podrostkov s mukovistsidozom, prozhivayush chikh na yuge Rossii, v zimnee vremya goda [Provision of vitamin D for children and adolescents with cystic fibrosis living in the South of Russia in the winter season] Meditsinskiy Sovet [Medical Council], 2019, no. 2, pp. 240–249.
11. Kovalchuk, L. V., Gankovskaya L. V., Meshkova R. Ya. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya s osnovami obshchey immunologii [Clinical immunology and Allergology with the basics of General immunology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2011, pp. 247–381.
12. Kondrat'eva, E. I., Recite E. K., Shmarina G. V., Nikonov S. V., Voronkov A. Yu., Sherman D. V., Kostyuk S. V. Soderzhanie vitamina D v raznye periody goda pri mukoviscidoze u patsientov Moskovskogo regiona [The content of vitamin D in different periods of the year in cystic fibrosis in patients of the Moscow region]. Voprosy detskoy dietologii [Questions of children's dietetics], 2017, vol. 15, no. 4, pp. 21–27.
13. Maltsev, S. V., Mansurova G. Sh. Metabolizm vitamina D i puti realizatsii ego osnovnykh funktsiy [Metabolism of vitamin D and ways to implement its main functions]. Prakticheskaya meditsina [Practical medicine], 2014, no. 9 (85), pp. 12–18.
14. Mansurova, G. Sh., Maltsev S. V. Osteoporoz u detey: rol' kal'tsiyai vitamina D v profilaktikei terapii [Osteoporosis in children: the role of calcium and vitamin D in prevention and therapy]. Prakticheskaya meditsina [Practical medicine], 2017, no. 5 (106), pp. 55–59.
15. Misernitsky Yu. L., Rozinova N. N., Sokolova L. V. Redkie zabolevaniya legkikh u detey – aktual'naya problema sovremennoy pul'monologii [Rare lung diseases in children – an actual pulmonology problem] Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian journal of Perinatology and Pediatrics]. 2012; no. 4 (1), pp. 44–49.
16. Mirnaya, S. S., Pigarova E. A., Belyaeva A. V., Mokrysheva N. G., Tulpakov A. N., Rozhinskaya L. Ya. Rol' kal'tsiy-chuvstvitel'nogoretseptora v podderzhanii sistemy kal'tsiyevogo gomeostaza [The Role of the calcium-sensitive receptor in maintaining the calcium homeostasis system]. Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and osteopathy], 2010, vol. 13, no. 3, pp. 32–36.
17. Sergienko, D. F., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M. Osobennosti klinicheskogo techeniya i mekhanizmy immunnoy regulyatsii u detey s mukovistsidozom [Features of the clinical course and mechanisms of immune regulation in children with cystic fibrosis]. Astrakhan, 2010, 138 p.
18. Pashkevich, A. A., Borisenko T. S., Kaistrya I. V., Orlov A. V., Dorofeykov V. V., Zhelenina L. A., Kostik M. M. Defitsit vitamina D u detey s mukovistsidozom [Vitamin d Deficiency in children with cystic fibrosis]. Lechenie i profilaktika [Treatment and prevention], 2018, vol. 8, no. 1 (25), pp. 5–12.

19. Chuchalin A. G., Geppe N. A., Rozinova N. N., Volkov I. K., Mizernitskiy Yu. L., Artamonov R. G., Asherova I. K., Blokhin B. M., Bogdanova A. V., Bogorad A. E., Vasil'eva E. I., Davydova I. V., Degtyarev D. N., Dement'eva G. M., Zhakov Ya. I., Zaytseva O. V., Il'enkova N. A., Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu., Kozhevnikova T. N., Kozlova L. V., Kondyurina E. G., Lev N. S., Lukina O. F., Malakhov A. B., Manerov F. K., Mashukova N. G., Mel'nikova I. M., Mokina N. A., Neretina A. F., Ovsyannikov D. Yu., Osin A. Ya., Pobedinskaya N. S., Postnikov S. S., Revyakina V. A., Romanenko V. A., Ryvkin A. I., Samsygina G. A., Sereda E. V., Soroka N. D., Spichak T. V., Tatochenko V. K., Uzunova A. N., Fedorov A. M., Fayzullina R. M., Tsar'kova S. A., Chepurnaya M. M., Shabalov N. P., Shilko V. I. Sovremennaya klassifikatsiya klinicheskikh form bronkholegochnykh zabolevaniy u detey [Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatria. Journal named after G.N. Speransky], 2010, vol. 89, no. 4, pp. 6–15.

20. Shaposhnikova, K. V., Bashkina O. A., Logunov O. V., Kokuev A. V. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie komponento v komplekta pri krapivnitse i atopicheskom dermatite u detey [Clinico-diagnostic significance complement components in urticaria and atopic dermatitis in children] *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal]. 2013, vol. 8, no. 2, pp. 88–93.

21. Sherman, V. D., Kashirskaya N. Ju, Kondratieva E. I., Voronkova A. Yu, Kapranov N. I, Amelina E. L., Krasovsky S. A., Petrova N. V., Polyakova A. V, Ivashchenko T. E., Pavlov A. E., Zinchenko R. A., Ginter E. K., Kutsev S. I., Odinokova O. N., Nazarenko L. P., Asherova I. K., Gembitskaya T. E., Il'enkova N. A., Karimova I. P., Merzlova N. B., Namazova-Baranova L. S., Neretina A. F., Nikonova V. S., Orlov A. V., Protasova T. A., Semykin S. Yu., Sergienko D. F., Simonova O. I., Shabalova L. A. Mukovistsidoz : opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya [Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatria. Journal named after G.N. Speransky], 2017, no. 2, pp. 90–98.

22. Bradley J. M., Madge S., Morton A. M., Quittner A. L., Elborn J. S. Cystic fibrosis research in allied health and nursing professions. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2012, vol. 11, no. 5, pp. 387–392.

23. Bscheider, M., Butcher E. S. Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology*, 2016, vol. 148, no. 3, pp. 227–236.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616-053.31: 616.98 (470.46)

DOI 10.17021/2020.15.4.23.29

© Л.В. Белинина, Е.И. Каширская, О.В. Лебедева,
Н.А. Булах, Т.А. Чикина, И.А. Утешова, 2020

НОВОРОЖДЕННЫЙ РЕБЕНОК И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ОПЫТ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Белинина Лилия Валерьевна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: belliliya76@mail.ru.

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Лебедева Оксана Вячеславовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: lebedevadoc@gmail.ru.

Булах Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по оказанию помощи женщинам и детям, Областной перинатальный центр ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 21-02-52, e-mail: belliliya76@mail.ru.

Чикина Татьяна Алексеевна, кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ АО «Клинический родильный дом», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, д. 82, тел.: (8512) 33-05-50, e-mail: lebedevadoc@gmail.ru.

Утешова Ильясир Ажмуратовна, заведующая отделением патологии недоношенных и новорожденных детей, Областной перинатальный центр ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 21-02-52, e-mail: els77@mail.ru.

Изучены особенности течения беременности и родов у 9 женщин, с новой коронавирусной инфекцией, а также период ранней постнатальной адаптации у их новорожденных. Подтвержденных случаев вертикальной передачи инфекции не зафиксировано. Лишь у 1 новорожденного был обнаружен положительный результат на SARS-CoV-2, причем инфицирование, видимо, произошло постнатально в процессе контакта с заболевшей матерью. Родоразрешение у 5 женщин было проведено путем операции кесарева сечения по экстренным показаниям со стороны плода, в остальных случаях – через естественные родовые пути. Все дети имели хорошую оценку по шкале Апгар, признаков асфиксии в родах не отмечено. Период ранней адаптации у новорожденных протекал без осложнений. Признаков инфекции, повышения температуры, дыхательных нарушений не выявлено.

Ключевые слова: COVID-19, новорожденные, постнатальная адаптация.

A NEWBORN BABY AND THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION: THE EXPERIENCE IN THE ASTRAKHAN REGION

Belinina Liliya V., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: belliliya76@mail.ru.

Kashirskaya Elena I., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Lebedeva Oksana V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: lebedevadoc@gmail.ru.

Bulakh Natalya A., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan Regional Perinatal Center, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 21-02-52, e-mail: belliliya76@mail.ru.

Chikina Tatyana A., Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Clinical Maternity Hospital, 82, Akhsharumova St., Astrakhan, 414024, Russia, tel.: (8512) 33-05-50, e-mail: lebedevadoc@gmail.ru.

Uteshova Ilsiyyar A., Head of the Department, Astrakhan Regional Perinatal Center, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 21-02-52, e-mail: els77@mail.ru.

Features of pregnancy and childbirth in 9 women with a new coronavirus infection, as well as the period of early postnatal adaptation in their newborns, were studied. There are no confirmed cases of vertical transmission of infection. Only 1 newborn was positive for SARS-CoV-2, and infection occurred postnatally during contact with the sick mother. Delivery in 5 women was carried out by caesarean section according to emergency indications from the fetus, in other cases - through natural birth routes. All children had a good Apgar score, no signs of asphyxia in childbirth were noted. The period of early adaptation in newborns was without complications. No signs of infection, increased temperature, respiratory disorders were detected.

Key words: COVID-19, newborns, postnatal adaptation.

Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции в мире внесла коррективы в жизнь и работу всех людей. С учетом социальной опасности этой инфекции принимаются беспрецедентные меры по сохранению здоровья граждан. Особую группу риска составляют беременные женщины, родильницы и их новорожденные дети [1, 18]. Имеется незначительное количество исследований, посвященных возможности вертикальной передачи SARS-CoV-2 [8, 9, 10]. Многие авторы считают более вероятным постнатальное инфицирование, происходящее в процессе ухода за новорожденным [2, 3, 14]. При этом частота заболеваемости COVID-19 среди таких детей крайне мала, а тяжелое течение инфекции, описанной ранее у новорожденных, чаще было обусловлено сопутствующей патологией и фоновыми заболеваниями [13, 19].

В вопросах грудного вскармливания также наблюдаются разногласия. Так, китайские специалисты рекомендуют разобщать мать и ребенка после рождения, кормление в таком случае производится донорским молоком либо адаптированными смесями [17]. Союз Европейских неонатальных и перинатальных сообществ выступает за совместное пребывание матери и ребенка, а также грудное вскармливание по требованию с соблюдением всех мер эпидемиологического контроля [7]. Всемирная организация здравоохранения и Детский фонд Организации Объединенных Наций тоже ратуют за сохранение грудного вскармливания. В мире продолжают исследования, посвященные изучению безопасности грудного вскармливания и возможности передачи SARS-CoV-2 с грудным молоком ребенку. В ряде работ доказана возможность передачи инфекционных агентов через грудное молоко: вируса иммуно-

дефицита человека [4, 20], цитомегаловируса [16], Т-лимфотропного вируса человека 1 типа [5]. При этом существуют рекомендации о сохранении исключительно грудного вскармливания у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, так как по сравнению с младенцами, находящимися на смешанном вскармливании, у них имеется меньший риск заражения [6]. P.J. Liff, E.G. Piwoz с соавторами показали снижение риска постнатального инфицирования ВИЧ и улучшения исходов при раннем начале исключительно грудного вскармливания [12].

Согласно методическим рекомендациям «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» МЗ РФ от 28.05.2020 г., в Российской Федерации рекомендуется временное разделение матери и ребенка сразу после родов и пересечения пуповины до получения результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на коронавирус. В случае получения положительного теста у матери и ребенка возможно их совместное пребывание и грудное вскармливание по требованию. Если же у матери результат на SARS-CoV-2 положительный, а у ее ребенка отрицательный, то рекомендовано раздельное пребывание матери и младенца. Вскармливание в этом случае производится нативным сцеженным грудным молоком при условии соблюдения всех мер по предотвращению распространения инфекции. Для этого необходима организация должного сцеживания молока матерью с тщательным соблюдением санитарных норм и использованием индивидуального молокоотсоса, с последующим проведением мероприятий по дезинфекции емкостей для хранения молока, а также организация асептической транспортировки сцеженного нативного молока в зону, где находится новорожденный ребенок. Сцеженное нативное молоко не следует подвергать пастеризации. Возобновление грудного вскармливания возможно после получения двух отрицательных тестов на вирус SARS-CoV-2 как у матери, так и у ребенка [2].

Проведение исследований гуморального иммунитета при новой коронавирусной инфекции стало выполнимым сравнительно недавно. Повышение уровня IgM можно наблюдать у пациентов с COVID-19 начиная с 5 дня от начала заболевания, в то время как уровень IgG возрастает только после 14 дней [11]. Однако публикаций, посвященных изучению специфических антител в нативном грудном молоке, сегодня немного. Найдены единичные исследования, осуществленные в период предыдущих эпидемий коронавирусной инфекции. Они доказывают возможность обнаружения антител к SARS-CoV-2 в пуповинной крови и грудном молоке и вероятность вертикальной передачи инфекции [15].

С учетом низкого уровня инфицированности и заболеваемости новорожденных в мире представляется важным рассмотрение случаев рождения детей от матерей, зараженных SARS-CoV-2, с изучением возможности передачи инфекции ante- и постнатально. В г. Астрахани на 09.08.2020 г. зарегистрировано 9 подобных эпизодов.

Цель: проанализировать особенности течения беременности, родов и периода ранней постнатальной адаптации у новорожденных, рожденных от SARS-CoV-2-положительных матерей, выявить уровень их инфицирования.

Материалы и методы исследования. В ходе работы были использованы анамнестический, клинический и статистический методы. При изучении анамнеза большое внимание уделяли особенностям течения беременности и родов, наличию отягощенного акушерского анамнеза, эпидемиологическому анамнезу и клинико-инструментальным данным женщин с новой коронавирусной инфекцией. При клиническом обследовании новорожденных оценивали их физическое развитие, используя антропометрические показатели и шкалу Fenton, а также их состояние при рождении по шкале Апгар. Область особого интереса представляла собой возможность выявления уровня инфицированности новорожденных детей, рожденных от матерей с текущей новой коронавирусной инфекцией, а также изучение особенностей их ранней постнатальной адаптации.

На территории г. Астрахани и Астраханской области за период с 26.03.2020 по 09.08.2020 г. зарегистрировано 9 случаев рождения детей от SARS-CoV-2-положительных матерей: 3 эпизода в ГБУЗ АО «Клинический родильный дом», 5 случаев в Областной перинатальный центр ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» и 1 наблюдение в ГБУЗ АО «Хараба-линская районная больница имени Г.В. Храповой». Исследование на SARS-CoV-2 проводили методом ПЦР, забор мазков у детей осуществляли со слизистой оболочки носа и ротоглотки дважды после рождения. Все новорожденные были доношенными, с массой тела при рождении от 2 680 до 3 650 г, длиной – от 48 до 53 см. В связи с малым количеством случаев использование статистического метода было ограничено вычислением процентных соотношений.

Результаты исследования и их обсуждение. При проведении анализа всех случаев выяснилось, что заражение беременных произошло в последнем триместре, в основном незадолго до родов. В 100 % эпизодов наличие новой коронавирусной инфекции было лабораторно подтверждено методом ПЦР, забор мазков проводили со слизистой оболочки носа и ротоглотки. При анализе клинических данных у беременных были выявлены следующие симптомы заболевания: слабость (66,6 % пациенток), лихорадка и чувство заложенности в груди (33,3 % женщин). С одинаковой частотой встречались такие симптомы, как головная боль, ощущение дыхательного дискомфорта, кашель, заложенность носа (22,2 % беременных). Лишь 11 % пациенток отмечали аносмию и одышку.

В раннем послеродовом периоде в 1 (11,1 %) случае было зафиксировано осложнение в виде атонического кровотечения, проведено ручное обследование полости матки, а также антифибринолитическая и утеротоническая терапия, гемотрансфузия. В послеродовом периоде все женщины были обследованы в COVID-госпитале, где было проведено КТ-исследование легких, 1 пациентка от госпитализации отказалась. Основные данные, выявленные при КТ-исследовании легких у рожениц, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Данные КТ-исследования обследованных рожениц

Пациентки	Клинические признаки
1	Двухсторонняя полисегментарная пневмония, тип КТ 2–3
2	Отсутствуют
3	Двухсторонняя полисегментарная пневмония, тип КТ 1–2
4	Двухсторонняя полисегментарная пневмония, тип КТ 2
5	Двухсторонняя полисегментарная пневмония, тип КТ 1–2
6	Двухсторонняя полисегментарная пневмония, тип КТ 1
7	Правосторонняя бисегментарная нижнедолевая пневмония, тип КТ 1
8	Отсутствуют
9	Двухсторонняя полисегментарная пневмония, тип КТ 1

Течение беременности у 4 (44,4 %) женщин протекало без особенностей, в остальных случаях чаще встречались такие осложнения, как железодефицитная анемия (44,4 %), гипоксическое состояние плода, требующее предоставления медицинской помощи матери (44,4 %), риск мекониальной аспирации (33,3 %), артериальная гипертензия (22,2 %), гестационный сахарный диабет (22,2 %), ожирение (22,2 %). Реже встречались такие осложнения, как ранний токсикоз, отеки вызванные беременностью, гепатоз беременных, многоводие, маловодие, несостоятельный рубец на матке, которые были обнаружены лишь у 11,1 % беременных. В 1 случае возникла частичная отслойка плаценты. У 22,2 % женщин имелись хронические очаги инфекции в виде хронического пиелонефрита и хронического бронхита, у 11,1 % пациенток – хронический холецистит и кольпит. В 1 (11,1 %) случае женщина страдала бронхиальной астмой. Самое тяжелое течение новой коронавирусной инфекции зафиксировано у беременной, страдающей сочетанной хронической патологией в виде бронхита и пиелонефрита, гестационным сахарным диабетом, ожирением и табакокурением.

Родоразрешение у 5 женщин проведено путем операции кесарева сечения, в остальных случаях – через естественные родовые пути. В 77,7 % случаев о наличии положительного мазка на SARS-CoV-2 у беременной было известно до родов, поэтому сразу после рождения, согласно методическим рекомендациям, было проведено разобщение матери и новорожденного. Отсроченное перережатие пуповины, контакт «кожа к коже» и раннее прикладывание к груди не проводились.

Сразу после рождения младенцам была проведена гигиеническая ванна с мылом либо 0,25 % раствором хлоргексидина. Новорожденных изолировали в кузеве в боксированной палате родильного блока до получения результатов обследования. С первых суток проводили энтеральное питание с использованием адаптированной молочной смеси. В 2 (22,2 %) случаях положительные результаты исследования матери были получены уже после рождения ребенка, поэтому в первые часы жизни дети находились на совместном пребывании и грудном вскармливании по требованию. Клинических проявлений острого респираторного заболевания ни в одном случае не наблюдалось. Период ранней адаптации у всех детей протекал без осложнений, за исключением 1 ребенка от матери с гестационным сахарным диабетом, у которого была выявлена гипогликемия без клинических проявлений. Температура тела у всех новорожденных за время наблюдения находилась в пределах нормы. Клинических и лабораторных признаков инфекции выявлено не было. Мазок из носа и зева на SARS-CoV-2 был взят на 1 и 3 сутки после рождения. При получении отрицательного результата ПЦР-исследования новорожденные переводились в Областную детскую клиническую больницу

с основным диагнозом: «Перинатальный контакт по COVID». В 1 (11,1 %) случае был выявлен положительный результат на SARS-CoV-2, ребенок был госпитализирован вместе с матерью в COVID-госпиталь. Вскармливание осуществлялось сцеженным грудным молоком с соблюдением санитарных норм. Краткая клиническая характеристика новорожденных представлена в таблице 2.

Таблица 2

Краткая клиническая характеристика новорожденных

Пациентки	Признаки						
	Срок гестации, недели	Вес, г	Длина, см	Окружность головы, см	Пол	Оценка по Апгар	Мазок на SARS-CoV-2
1	38	3 650	51	35	муж.	8/8	отрицательный
2	38	3 250	51	35	жен.	8/9	отрицательный
3	38	3 450	51	34	жен.	8/9	положительный
4	38	3 510	50	35	муж.	8/9	отрицательный
5	38	3 600	53	37	муж.	8/9	отрицательный
6	37	3 190	50	34	жен.	8/8	отрицательный
7	38	3 150	49	35	муж.	8/8	отрицательный
8	37	2 680	48	32	муж.	7/8	отрицательный
9	39	3 140	50	34	жен.	8/8	отрицательный

Заключение. Родоразрешение у 5 из 9 женщин было проведено путем операции кесарева сечения, при этом преобладали показания со стороны плода: гипоксическое состояние, требующее оказания медицинской помощи, риск мекониальной аспирации, частичная отслойка нормально расположенной плаценты. Осложнения в послеродовом периоде зарегистрированы в 1 случае в виде атонического кровотечения.

Все дети были рождены без асфиксии. Физическое развитие было оценено как среднее гармоничное у 8 из 9 новорожденных, у 1 младенца имелись признаки задержки внутриутробного развития.

Период ранней постнатальной адаптации у всех детей протекал без осложнений. Дыхательных нарушений выявлено не было. Клинических проявлений острого респираторного заболевания ни в одном случае не наблюдалось.

Только у 1 из 9 новорожденных был получен положительный результат на SARS-CoV-2. Разобщение матери и ребенка сразу после родов не было проведено по объективным причинам, в связи с чем нельзя исключить контактный путь передачи инфекции.

Список литературы

1. Намазова-Баранова, Л. С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020) / Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 85–94.
2. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19 : методические рекомендации Минздрава России. Версия 2 от 28.05.2020. – Режим доступа : <https://pro.ispringcloud.ru/acc/5LCYqyQzNzIz/s/3723-GN6cE-23zrB-XynS9>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 28.05.2020.
3. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей : методические рекомендации Минздрава России. Версия 2 от 03.07.2020. – Режим доступа : <https://ispri.ng/B6z70>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 03.07.2020.
4. Black, R. F. Transmission of HIV-1 in the breast-feeding process / R. F. Black // J. Am. Diet. Assoc. – 1996. – Vol. 96, № 3. – P. 267–274. doi:10.1016/S0002-8223(96)00079-X.
5. Boostani, R. Human T-lymphotropic virus type I and breastfeeding; systematic review and meta-analysis of the literature / R. Boostani, R. Sadeghi, A. Sabouri, A. Ghabeli-Juibary // Iran. J. Neurol. – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 174–179.
6. Coutsooudis, A. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: Prospective cohort study from Durban, South Africa / A. Coutsooudis, K. Pillay, L. Kuhn, E. Spooner, W. Y. Tsai, H. M. Coovadia, & South African Vitamin A Study Group // AIDS (London, England). – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 379–387. doi:10.1097/00002030-200102160-00011.
7. Davanzo, R. Breastfeeding and coronavirus disease-2019 : Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies / R. Davanzo, G. Moro, F. Sandri, M. Agosti, C. Moretti, F. Mosca // Matern. Child Nutr. – 2020. – Vol. 16, № 3. – P. 13010. doi: 10.1111/mcn.13010.
8. Dong, L. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn / L. Dong, J. Tian, S. He, C. Zhu, J. Wang, C. Liu, J. Yang // JAMA. 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1846–1848. doi:10.1001/jama.2020.4621.

9. Fornari, F. Vertical Transmission of Covid-19 – A Systematic Review / F. Fornari // *J. Pediatr. Perinatol. Child Health.* – 2020. – Vol. 4 (2). – P. 007–013.
10. Gagneur, A. Materno-fetal transmission of human coronaviruses : a prospective pilot study / A. Gagneur, E. Dirson, S. Audebert, S. Vallet, M. C. Legrand-Quillien, Y. Laurent, M. Collet, J. Sizun, E. Oger, C. Payan // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 27, № 9. – P. 863–866. doi: 10.1007/s10096-008-0505-7.
11. Guo, L. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) / L. Guo, L. Ren, S. Yang, M. Xiao, D. Chang, F. Yang, C. S. Dela Cruz, Y. Wang, C. Wu, Y. Xiao, L. Zhang, L. Han, S. Dang, Y. Xu, Q. W. Yang, S. Y. Xu, H. D. Zhu, Y. C. Xu, Q. Jin, L. Sharma, L. Wang, J. Wang // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 778–785. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
12. Iliff, P. J. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival / P. J. Iliff, E. G. Piwoz, N. V. Tavengwa, C. D. Zunguza, E. T. Marinda, K. J. Nathoo, L. H. Moulton, B. J. Ward, J. H. Humphrey // *AIDS (London, England).* – 2005. – Vol. 19, № 7. – P. 699–708.
13. Jain, P. Manifestations in Neonates Born to COVID-19 Positive Mothers / P. Jain, A. Thakur, N. Kler, P. Garg // *Indian J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 87, № 8. – P. 644. doi:10.1007/s12098-020-03369-x.
14. Karimi-Zarchi, M. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates : A Review / M. Karimi-Zarchi, H. Neamatzadeh, S. A. Dastgheib, H. Abbasi, S. R. Mirjalili, A. Behforouz, F. Ferdosian, R. Bahrami // *Fetal Pediatr. Pathol.* – 2020. – Vol. 39, № 3. – P. 246–250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120.
15. Robertson, C. A. SARS and pregnancy : a case report / C. A. Robertson, S. A. Lowther, T. Birch, C. Tan, F. Sorhage, L. Stockman, C. McDonald, J. R. Lingappa, E. Bresnitz // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 345–348. doi: 10.3201/eid1002.030736.
16. Stagno, S. Working parents – The impact of day-care and breast-feeding on cytomegalovirus infections in offspring / S. Stagno, G. A. Cloud // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1994. – Vol. 91, № 7. – P. 2384–2389. doi:10.1073/pnas.91.7.2384.
17. Wang, L. Working Committee on Perinatal and Neonatal Management for the Prevention and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First Edition) / L. Wang, Y. Shi, T. Xiao, J. Fu, X. Feng, D. Mu, Q. Feng, M. Hei, X. Hu, Z. Li, G. Lu, Z. Tang, Y. Wang, C. Wang, S. Xia, J. Xu, Y. Yang, J. Yang, M. Zeng, J. Zheng, W. Zhou, X. Zhou, X. Zhou, L. Du, S. K. Lee, W. Zhou // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 47. doi: 10.21037/atm.2020.02.20.
18. Zaigham, M. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19 : A systematic review of 108 pregnancies / M. Zaigham, O. Andersson // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99, № 7. – P. 823–829. doi: 10.1111/aogs.13867.
19. Zeng, L. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China / L. Zeng, S. Xia, W. Yuan, K. Yan, F. Xiao, J. Shao, W. Zhou // *JAMA Pediatr.* – 2020. – Vol. 174, № 7. – P. 722–725. e200878. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
20. Ziegler, J. B. Postnatal transmission of aids-associated retrovirus from mother to infant / J. B. Ziegler, D. A. Cooper, R. O. Johnson, J. Gold // *Lancet.* – 1985. – Vol. 1, № 8434. – P. 896–898. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91673-3.

References

1. Namazova-Baranova, L. S. Koronavirusnaya infektsiya (COVID-19) u detey (sostoyanie na aprel' 2020) [Coronavirus infection (COVID-19) in children (status as of April 2020)]. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric pharmacology]*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 85–94.
2. Organizatsiya okazaniya meditsinskoy pomoshchi beremennym, rozhenitsam i novorozhdennym pri novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. Metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Versiya 2 ot 28.05.2020 [Organization of medical care for pregnant women, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia. Version 2 of 05/28/2020]. Available at: <https://pro.ispringcloud.ru/acc/5LCYqyQzNzIz/s/3723-GN6cE-23zrB-XynS9> (accessed 28 May 2020).
3. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zaboleva-niya, vyzvannogo novoy koronavirusnoy infektsiyey (COVID-19) u detey. Metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Versiya 2 ot 03.07.2020. [Features of the clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia Version 2 of 03.07.2020]. Available at: <https://ispri.ng/B6z70> (accessed 3 July 2020).
4. Black R. F. Transmission of HIV-1 in the breast-feeding process. *J. Am. Diet. Assoc.*, 1996, vol. 96, no. 3, pp. 267–274. doi:10.1016/S0002-8223(96)00079-X.
5. Boostani R., Sadeghi R., Sabouri A., Ghabeli-Juibary A. Human T-lymphotropic virus type I and breastfeeding; systematic review and meta-analysis of the literature. *Iran. J. Neurol.*, 2018, vol. 17, no. 4, pp. 174–179.

6. Coutsooudis A., Pillay K., Kuhn L., Spooner E., Tsai W. Y., Coovadia H. M. & South African Vitamin A Study Group. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: Prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS (London, England)*, 2001, vol. 15, no. 3, pp 379–387. doi:10.1097/00002030-200102160-00011.
7. Davanzo R., Moro G., Sandri F., Agosti M., Moretti C., Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern. Child Nutr.*, 2020, vol. 16, no. 3. doi: 10.1111/mcn.13010.
8. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 18, pp. 1846–1848. doi:10.1001/jama.2020.4621.
9. Fornari F. Vertical Transmission of Covid-19 – A Systematic Review. *J. Pediatr. Perinatol. Child Health*, 2020, vol. 4 (2), pp. 007–013.
10. Gagneur A., Dirson E., Audebert S., Vallet S., Legrand-Quillien M. C., Laurent Y., Collet M., Sizun J., Oger E., Payan C. Materno-fetal transmission of human coronaviruses: a prospective pilot study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, vol. 27, no. 9, pp. 863–866. doi: 10.1007/s10096-008-0505-7.
11. Guo, L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F., Dela Cruz C. S., Wang Y., Wu C., Xiao Y., Zhang L., Han L., Dang S., Xu Y., Yang Q. W., Xu S. Y., Zhu H. D., Xu Y. C., Jin Q., Sharma L., Wang L., Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 15, pp. 778–785. doi: 10.1093/cid/ciaa310.
12. Iliff P. J., Piwoz E. G., Tavengwa N. V., Zunguza C. D., Marinda E. T., Nathoo K. J., Moulton L. H., Ward B. J., Humphrey J. H. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival. *AIDS (London, England)*, 2005, vol. 19, no. 7, pp. 699–708.
13. Jain P., Thakur A., Kler N., Garg P. Manifestations in Neonates Born to COVID-19 Positive Mothers. *Indian J. Pediatr.*, 2020, vol. 87, no. 8, p. 644. doi:10.1007/s12098-020-03369-x.
14. Karimi-Zarchi M., Neamatzadeh H., Dastgheib S. A., Abbasi H., Mirjalili S. R., Behforouz A., Ferdosian F., Bahrami R. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr. Pathol.*, 2020, vol. 39, no. 3, pp. 246–250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120.
15. Robertson C. A., Lowther S. A., Birch T., Tan C., Sorhage F., Stockman L., McDonald C., Lingappa J. R., Bresnitz E. SARS and pregnancy: a case report. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, vol. 10, no. 2, pp. 345–348. doi: 10.3201/eid1002.030736.
16. Stagno S., Cloud G. A. Working parents – The impact of day-care and breast-feeding on cytomegalovirus infections in offspring. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1994, vol. 91, no. 7, pp. 2384–2389. doi:10.1073/pnas.91.7.2384.
17. Wang L., Shi Y., Xiao T., Fu J., Feng X., Mu D., Feng Q., Hei M., Hu X., Li Z., Lu G., Tang Z., Wang Y., Wang C., Xia S., Xu J., Yang Y., Yang J., Zeng M., Zheng J., Zhou W., Zhou X., Zhou X., Du L., Lee S. K., Zhou W. Working Committee on Perinatal and Neonatal Management for the Prevention and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First Edition). *Ann. Transl. Med.*, 2020, vol. 8, no. 3, pp. 47. doi: 10.21037/atm.2020.02.20.
18. Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 2020, vol. 99, no. 7, pp. 823–829. doi: 10.1111/aogs.13867.
19. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J., Zhou W. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*, 2020, vol. 174, no. 7, pp. 722–725. e200878. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
20. Ziegler J. B., Cooper D. A., Johnson R. O., Gold J. Postnatal transmission of aids-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet*, 1985, vol. 1, no. 8434, pp. 896–898. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91673-3.

03.02.03 –Микробиология (медицинские науки)

УДК 579.6:616.9

DOI 10.17021/2020.15.4.29.39

© А.А. Вакарина, А.В. Алешкин, Е.О. Рубальский,
Т.Ф. Степанова, И.А. Киселева, Л.В. Катаева, 2020

ВЛИЯНИЕ ВИРУЛЕНТНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ НА АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БАКТЕРИЙ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Вакарина Арина Александровна, младший научный сотрудник бактериологической лаборатории, ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, Россия, 625026, г. Тюмень, ул. Республики, д. 147, тел.: (3452)28-99-92, e-mail: VakarinaA.A@Tniikip.rosпотребнадзор.ru.

Алешкин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, профессор РАН, 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.

Рубальский Евгений Олегович, кандидат биологических наук, ведущий 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.: 8-965-447-90-84, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Степанова Татьяна Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, Россия, 625026, г. Тюмень, ул. Республики, д. 147, тел.: (3452) 28-99-92, e-mail: info@tniikip.rospotrebnadzor.ru.

Киселева Ирина Анатольевна, кандидат биологических наук, ведущий 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.

Катаева Любовь Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая бактериологической лабораторией, ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии» Роспотребнадзора, Россия, 625026, г. Тюмень, ул. Республики, д. 147, тел.: (3452) 28-99-92, e-mail: KataevaLV@Tniikip.rospotrebnadzor.ru.

Изучено влияние вирулентных бактериофагов на антибиотикочувствительность бактерий *Staphylococcus aureus*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что до и после совместного культивирования штаммов *S. aureus* со специфичным бактериофагом интерпретация диаметров зон задержки роста микроорганизмов под воздействием антибактериальных препаратов находилась в пределах своей категории: «чувствительный», «умеренно-резистентный» и «устойчивый». Зарегистрированы незначительные колебания показателей измерения зон подавления роста бактерий после культивирования с бактериофагом. По расчетам критериев знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок представленные данные не обладали статистической значимостью. Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об отсутствии влияния вирулентных бактериофагов на чувствительность микроорганизмов *S. aureus* к антибактериальным препаратам, что позволяет рекомендовать проведение терапии бактериальных инфекций вирулентными бактериофагами совместно с антибиотиками.

Ключевые слова: антибиотикочувствительность, бактерии, вирулентные бактериофаги, антибактериальные препараты, зоны задержки роста.

EFFECT OF VIRULENT BACTERIOPHAGES ON ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS BACTERIA

Vakarina Arina A., Junior Researcher of the Bacteriological Laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, 147 Republic St., Tyumen, 625026, Russia, tel.: (3452) 28-99-92, e-mail: VakarinaA.A@Tniikip.rospotrebnadzor.ru.

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

Rubalskii Evgenii O., Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher of Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of bacteriophages, Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology G. N. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, tel.: 8-965-447-90-84, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Stepanova Tat'yana F., Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, 147 Republic St., Tyumen, 625026, Russia, tel.: (3452) 28-99-92, tel.: (3452) 28-99-92, e-mail: info@tniikip.rospotrebnadzor.ru.

Kiseleva Irina A., Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher of Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of bacteriophages, Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology G. N. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: irina6804@mail.ru.

Kataeva Lyubov' V., Cand. Sci. (Med.), Leading researcher, Head of the Bacteriological Laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, 147 Republic St., Tyumen, 625026, Russia, tel.: (3452) 28-99-92, e-mail: KataevaLV@Tniikip.rosпотреbnadzor.ru.

The influence of virulent bacteriophages in the antibiotic susceptibility of the bacteria *Staphylococcus aureus*. The results indicate that before and after the joint cultivation of the strains of *S. aureus* with a specific bacteriophage, the interpretation of the diameters of zones of growth inhibition of microorganisms under the influence of ABP (antibacterial drugs) was within its category: "sensitive", "moderately resistant" and "stable". Minor fluctuations in the measurement parameters of zones of inhibition of bacterial growth after cultivation with bacteriophage were recorded. According to the calculation of Wilcoxon's sign rank criteria for related samples, the data presented did not have statistical significance. Thus, the results of experimental studies indicate the absence of the effect of virulent bacteriophages on the sensitivity of *S. aureus* microorganisms to antibacterial preparation. This makes it possible to recommend the treatment of bacterial infections with virulent bacteriophages in conjunction with antibiotics.

Key words: antibiotic sensitivity, bacteria, virulent bacteriophages, antibacterial agents, growth retardation zones.

Введение. В настоящее время проблема устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) приобрела глобальный характер. В создавшихся условиях препараты бактериофагов имеют большую перспективу для использования в лечебных целях в качестве моно- и совместной терапии с антимикробными средствами [19, 22]. В современных зарубежных литературных источниках описаны примеры, посвященные успешному лечению инфекционных заболеваний с комбинированием антибиотико- и фаготерапии [3, 8, 27]. В связи с появлением множества клональных линий возбудителей бактериальных инфекций необходимо глубокое понимание закономерностей и ключевых факторов развития устойчивости к антибиотикам с разработкой соответствующих мер реагирования [5]. Целесообразно накапливать данные о механизмах возникновения резистентности микроорганизмов, изучать влияние бактериофагов на бактериальную клетку и ее популяцию.

Цель: изучить влияние вирулентных бактериофагов на антибиотикочувствительность бактерий *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*).

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной задачи использовали 3 штамма бактериофагов *S. aureus*, выделенных из коммерческих лекарственных препаратов АО НПО «Микроген», Россия (интести-фаг: серия Н-125, выпуск 08.2019 г., годен до 08.2021 г.; бактериофаг стафилококковый: серия П-15, выпуск 05.2019 г., годен до 05.2021 г.; бактериофаг стафилококковый: серия Н-159, выпуск 07.2019 г., годен до 07.2021 г.) и 1 штамм бактериофага (Sa30, номер депонирования GenBank MK331931.1) из коллекции ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора. Бактериофаги в мягком агаре образовывали прозрачные, четкие, ровные, круглые негативные колонии, без ореола, диаметром 1–2 мм. Титр фагов составлял не менее 10^8 БОЕ/мл по методу Грация [1]. Бактериофаги были протестированы на предмет отсутствия умеренных фагов, несущих известные гены интеграз стафилококковых умеренных фагов Sa1int – Sa7int [15], а также умеренных фагов PsP3, P2, Kp6, P21, Lambda при помощи специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Перед выделением ДНК фаголизат пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм с последующей обработкой ДНКазой I. Выделение ДНК проводили при помощи набора К-Сорб (ООО «НПФ Синтол», Россия) согласно протоколу производителя [23]. Реакцию ПЦР осуществляли на амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Россия) по методам, изложенным ранее, с последующей детекцией специфического продукта методом горизонтального гель-электрофореза [10, 23]. Кроме того, посредством родоспецифической ПЦР подтвердили таксономическую принадлежность штаммов фагов к порядку *Caudovirales*, семейству *Herelleviridae*, подсемейству *Twortvirinae*, роду *Kauvirus* как к наиболее распространенному таксону вирулентных стафилококковых фагов, используемых в клинических целях.

Для изучения влияния вирулентных бактериофагов на антибиотикочувствительность бактерий из клинического материала выделены штаммы *S. aureus*. Культуры идентифицировали с помощью настольного времяпролетного масс-спектрометра с матричной лазерной десорбцией MALDI-TOF Biotyper microflex («Bruker», Германия) по белковым спектрам и оценивали высоким показателем достоверности (score более 2).

Чувствительность бактерий *S. aureus* к вирулентным бактериофагам определяли методом нанесения фага (spot-test) на газон бактериальной культуры. С помощью бактериологической петли осуществляли секторальный посев штаммов микроорганизмов на подсушенную поверхность

питательной среды Мюллер-Хинтон («Conda», Испания). Далее на поверхность каждого сектора наносили капли исследуемого бактериофага. Чашки переворачивали агаром вверх и инкубировали при температуре 37° С. Результаты интерпретировали через 24 часа. Для дальнейшего проведения экспериментальной работы были отобраны только 5 штаммов *S. aureus*, литическую активность фагов к которым оценивали по пятибалльной системе на «+++» и характеризовали как зону лизиса с единичными колониями вторичного роста (табл. 1) [7].

Таблица 1

Литическая активность вирулентных бактериофагов штаммов *S. aureus*

Наименование бактериофага <i>S. aureus</i>	Номер штамма <i>S. aureus</i>	Оценка литической активности бактериофага
Sa30	4022	«+++»
H125/4037	3059	«+++»
Sa30	3059	«+++»
П15/4037	3255	«+++»
H159/4040	3255	«+++»
П15/4037	75	«+++»
H125/4037	75	«+++»
H159/4040	75	«+++»
H159/4040	2731	«+++»

Гетерогенность популяции бактериальных культур и способность микроорганизмов включать генетически детерминированные механизмы выживания в неблагоприятных условиях окружающей среды, в том числе с формированием некультивируемых форм, позволила выделить линии бактерий для изучения экосистемы «бактерия – вирулентный бактериофаг».

Серия экспериментов по определению чувствительности бактерий *S. aureus* к АБП проведена трижды в трех повторах с 9 дисками АБП до взаимодействия микроорганизмов с бактериофагами и после их совместного культивирования.

Первым этапом из суточных культур бактерий второго пассажа с помощью денситометра готовили бактериальную суспензию 0,5 ЕД по МакФарланду ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл). Инокулят наносили тампоном на агар Мюллер-Хинтон («Conda», Испания) в течение 15 мин после приготовления. Не позднее этого же времени на поверхность питательной среды раскладывали диски с АБП. Чувствительность микроорганизмов к АБП определяли диско-диффузионным методом в соответствии с нормативными документами [4]. Использовали диски индикаторные картонные с противомикробными средствами производства ООО «Научно-исследовательский центр фармакотерапии» (оксациллин 1 мкг, серия – 111118; эритромицин 15 мкг, серия – 030319; клиндамицин 2 мкг, серия – 040419; гентамицин 30 мкг, серия – 111118; норфлоксацин 10 мкг, серия – 090919; цефтриаксон 30 мкг, серия – 111118; цефепим 30 мкг, серия – 090919; ампициллин 10 мкг, серия – 111119; цефуросим 30 мкг, серия – 030319). Контроль качества дисков АБП проводили коллекционными штаммами *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Вторым этапом 200 мкл бактериальной суспензии штамма *S. aureus* 0,5 ЕД по МакФарланду ($1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл) и 200 мкл бактериофага с концентрацией 10^8 БОЕ/мл соединяли в пробирке с мясо-пептонным бульоном и инкубировали в течение 18–24 часов при 37° С. Проводили совместное культивирование штамма 4022 с бактериофагом Sa30, штамма 3059 с бактериофагами H125/4037 и Sa30, штамма 3255 – с П15/4037 и H159/4040, штамма 75 – с бактериофагами П15/4037, H125/4037, H159/4040 и штамма 2731 – с H159/4040, в соответствии с таблицей 1.

После суточного взаимодействия бактерий с бактериофагом из всех пробирок производили высев на плотную питательную среду Мюллер-Хинтон. После 18–24 ч инкубирования чашек осуществляли повторную идентификацию выросших единичных колоний, из этих бактерий снова готовили суспензию 0,5 ЕД по МакФарланду и повторно исследовали на чувствительность к АБП. Интерпретацию значений диаметров зон задержки роста микроорганизмов при определении антибиотикочувствительности проводили в соответствии с действующими нормативными документами [4, 6] и инструкциями по применению наборов дисков, предложенных производителем.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 22 («IBM», США). Гипотезу нормальности распределения проверяли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для непрерывных данных рассчитывали медианы показателей (Me). Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок, так как переменные

не подчинялись нормальному распределению. Различия результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Все выделенные бактериофаги показали отсутствие генов, кодирующих известные интегразы, а также принадлежность к роду *Kaavirus*, что позволило сделать заключение об их вирулентной (строго литической) природе. Высокий титр бактериофагов и их литическая способность «+++» к подобранным штаммам *S. aureus* говорят об активном процессе взаимодействия вирусов и бактерий, а также о хорошей чувствительности микроорганизмов к бактериофагам.

В ходе эксперимента трижды в трехкратной повторности проведено исследование чувствительности бактерий *S. aureus* к каждому АБП до и после совместного инкубирования с вирулентным бактериофагом в соответствии с таблицей 1. Интерпретация значений диаметров зон задержки роста *S. aureus* при определении чувствительности к АБП представлена в таблице 2.

Таблица 2

Чувствительность к АБП бактерий *S. Aureus* до и после взаимодействия с бактериофагами

№ штамма	Антибиотики	До взаимодействия с бактериофагом	После взаимодействия с бактериофагом			
			П15-4037	Н125-4037	Sa30	Н159/4040
1	2	3	4	5	6	7
3255	оксациллин	S	S	-	-	S
75	оксациллин	S	S	S	-	S
4022	оксациллин	S	-	-	S	-
2731	оксациллин	R	-	-	-	R
3059	оксациллин	S	-	S	S	-
3255	эритромицин	S	S	-	-	S
75	эритромицин	S	S	S	-	S
4022	эритромицин	S	-	-	S	-
2731	эритромицин	R	-	-	-	R
3059	эритромицин	S	-	-	S	-
3255	клиндамицин	S	S	-	-	S
75	клиндамицин	S	S	S	-	S
4022	клиндамицин	S	-	-	S	-
2731	клиндамицин	S	-	-	-	-
3059	клиндамицин	S	-	S	S	-
3255	гентамицин	S	S	-	-	S
75	гентамицин	S	S	S	-	S
4022	гентамицин	S	-	-	S	-
2731	гентамицин	S	-	-	-	S
3059	гентамицин	S	-	S	S	-
3255	норфлоксацин	S	S	-	-	S
75	норфлоксацин	S	S	S	-	S
4022	норфлоксацин	I/S	-	-	I/S	-
2731	норфлоксацин	S	-	-	-	S
3059	норфлоксацин	I/R	-	I/R	I/R	-
3255	цефтриаксон	S	S	-	-	S
75	цефтриаксон	S	S	S	-	S
4022	цефтриаксон	S	-	-	S	-
2731	цефтриаксон	R/I	-	-	-	R/I
3059	цефтриаксон	S	-	S	S	-
3255	цефепим	S	S	-	-	S
75	цефепим	S	S	S	-	S
4022	цефепим	S	-	-	S	-
2731	цефепим	R	-	-	-	R
3059	цефепим	S	-	S	S	-
3255	ампициллин	R	R	-	-	R
75	ампициллин	S	S	S	-	S
4022	ампициллин	R	-	-	R	-
2731	ампициллин	R	-	-	-	R

3059	ампициллин	S	-	S	S	-
3255	цефуроксим	S	S	-	-	S
75	цефуроксим	S	S	S	-	S
4022	цефуроксим	S	-	-	S	-
2731	цефуроксим	I/S	-	-	-	I/S
3059	цефуроксим	S	-	S	S	-

Примечание: R – устойчивый, I – умеренно-резистентный, S – чувствительный штамм

Полученные результаты свидетельствуют о том, что до и после совместного культивирования штаммов *S. aureus* с литическим бактериофагом значения диаметров зон задержки роста микроорганизмов находятся в пределах своей категории: «чувствительный», «умеренно-резистентный» и «устойчивый».

Оценка наличия нормального распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка) показала, что переменные не подчиняются нормальному распределению ($p < 0,05$). Диаметры зон подавления роста микроорганизмов *S. aureus* под воздействием АБП до и после совместного культивирования с вирулентными бактериофагами указывают на незначительные изменения этого показателя (табл. 3).

Таблица 3

Диаметры зон подавления роста *S. aureus* при определении чувствительности к АБП, Ме

№ штамма	Антибиотики	Диаметр зон задержки роста <i>S. aureus</i> , мм	Диаметр зон задержки роста <i>S. aureus</i> после культивирования бактерий с бактериофагом, мм				Диаметр зон задержки роста <i>S. aureus</i> , среднее арифметическое по всем фагам, мм
			Фаг П15-4037	Фаг Н125-4037	Фаг Sa30	Фаг Н159/4040	
3255	оксациллин	16	17	-	-	18	17
75	оксациллин	22	21	22	-	22	22
4022	оксациллин	18	-	-	18	-	18
2731	оксациллин	0	-	-	-	0	0
3059	оксациллин	21	-	22	23	-	22,5
3255	эритромицин	25	24	-	-	25	24,5
75	эритромицин	25	24	25	-	24	24
4022	эритромицин	24	-	-	24	-	24
2731	эритромицин	10	-	-	-	11	11
3059	эритромицин	25	-	25	24	-	24,5
3255	клиндамицин	29	26	-	-	27	26
75	клиндамицин	27	26	27	-	25	26
4022	клиндамицин	25	-	-	25	-	25
2731	клиндамицин	28	-	-	-	28	28
3059	клиндамицин	26	-	27	26	-	26,5
3255	гентамицин	24	24	-	-	24	24
75	гентамицин	25	23	24	-	23	24
4022	гентамицин	24	-	-	23	-	23
2731	гентамицин	23	-	-	-	23	23
3059	гентамицин	24	-	23	23	-	23
3255	ноर्फлоксацин	29	27	-	-	28	28
75	ноर्फлоксацин	26	27	27	-	25	26
4022	ноर्फлоксацин	16	-	-	18	-	18
2731	ноर्फлоксацин	25	-	-	-	25	25
3059	ноर्फлоксацин	13	-	11	14	-	12,5
3255	цефтриаксон	26	24	-	-	24	24
75	цефтриаксон	25	24	25	-	24	25
4022	цефтриаксон	27	-	-	24	-	24
2731	цефтриаксон	13	-	-	-	14	14
3059	цефтриаксон	24	-	23	24	-	24
3255	цефепим	21	21	-	-	19	19,5
75	цефепим	22	22	22	-	22	22

4022	цефепим	21	-	-	21	-	21
2731	цефепим	13	-	-	-	14	14
3059	цефепим	20	-	21	23	-	22
3255	ампициллин	16	16	-	-	16	16
75	ампициллин	35	35	35	-	35	35
4022	ампициллин	18	-	-	18	-	18
2731	ампициллин	13	-	-	-	14	14
3059	ампициллин	35	-	35	34	-	35
3255	цефуросим	26	25	-	-	26	25,5
75	цефуросим	29	27	27	-	26	27
4022	цефуросим	28	-	-	28	-	28
2731	цефуросим	15	-	-	-	16	16
3059	цефуросим	27	-	25	29	-	27

В соответствии с тестом Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка для оценки достоверности различий зон задержки роста штаммов *S. aureus* до и после взаимодействия с вирулентным бактериофагом использован непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок. Проведенные расчеты показали, что значения изучаемых данных чувствительности бактерий к АБП *S. aureus* до и после сокультивирования со всеми вирулентными бактериофагам не обладали статистической значимостью ($p = 0,428$). Дальнейший анализ зон подавления роста микроорганизмов по группам антибиотиков установил незначительные и статистически недостоверные отличия (табл. 4).

Таблица 4

**Критерий знаковых рангов Вилкоксона
оценки значений диаметров зон задержки роста штаммов *S. aureus* под влиянием АБП
до и после взаимодействия с вирулентными бактериофагами**

Антибиотики	Критерий знаковых рангов Вилкоксона, p
Оксациллин	0,180
Эритромицин	0,577
Клиндамицин	0,285
Гентамицин	0,083
Норфлоксацин	1,000
Цефтриаксон	0,285
Цефепим	0,593
Ампициллин	0,317
Цефуросим	0,593

Кроме того, оценили влияние специфического бактериофага на каждый штамм *S. aureus*: 3255, 75, 4022, 2731 и 3059. Расчет критерия Вилкоксона показал, что различия диаметров задержки роста бактерий до и после сокультивирования с фагом незначимы, так как асимптоматическая значимость больше 0,05.

Известно, что антибиотики и бактериофаги оказывают различное селективное действие на бактериальную клетку [26]. Этим можно воспользоваться для регулирования механизмов резистентности микроорганизмов к АБП и достижения комбинированных терапевтических эффектов [14, 18, 25, 27]. В некоторых случаях сочетанная терапия по эффективности превосходит использование одного бактериофага, либо только антибиотика. Примечательно, что терапевтический успех синергетического применения препаратов может быть достигнут даже при субингибирующих концентрациях антибиотика, которые недостаточны для контроля роста бактерий, но становились эффективными в сочетании с фагом. Сублетальные концентрации антибиотиков могут улучшить литические особенности бактериофагов посредством морфологических изменений бактериальной клетки, при этом не вмешиваясь в цикл репликации фага [21].

С точки зрения положительного фармакодинамического воздействия бактериофагов на бактерии результат влияния можно разделить на бактерицидные эффекты, бактериолитические и образование бактериофагами вирионов [9]. Бактерии могут противостоять атаке фагов с помощью различных механизмов, включая спонтанные мутации, системы модификации рестрикции и адаптивный иммунитет через систему CRISPR-Cas. Спонтанные мутации микроорганизмов могут реализовываться за счет изменения структуры бактериальных поверхностных компонентов (к ним относятся

липополисахариды, белки наружных мембран, тейхоевые кислоты клеточной стенки, капсулы и другие) [16, 20]. При использовании умеренных бактериофагов описаны варианты формирования множественной лекарственной резистентности бактериальных штаммов, так как возможен горизонтальный перенос генетических элементов. Это способствует распространению клональных линий возбудителей инфекций бактериальной этиологии и обеспечивает возможность их паразитического существования в организме пациентов [2]. К сожалению, геном литических фагов полностью не изучен. Нерасшифрованные гены могут кодировать различные функции и участвовать в выработке вспомогательных белков, которые могут оказывать воздействие на физиологию бактерий [16].

В сообщениях об изучении воздействия литических фагов на штаммы бактерий были получены устойчивые к фагу линии «бактерий-мутантов». Селективное давление фагов сформировало штаммы *S. aureus* со сниженной скоростью роста и нарушением продукции капсульного полисахарида. Доказано, что «мутанты» *Salmonella enterica serovar paratyphi B* полностью потеряли вирулентность и имели более короткую продолжительность жизни. При исследовании штаммов *Acinetobacter baumannii* наблюдали потерю бактериальной капсулы. Влияние фагов на популяцию *Pseudomonas aeruginosa* привело к формированию штаммов, которые имели значительное увеличение чувствительности к антибиотикам [11, 12, 13, 17, 24]. Устойчивость к фагам часто (хотя и не всегда) происходит за счет приспособления бактерий. Этот компромисс объясняет, почему фаг-резистентные и фаг-чувствительные микроорганизмы сосуществуют и обеспечивают разнообразие в бактериальной популяции [12].

Таким образом, сравнение чувствительности микроорганизмов к АБП до и после сокультивирования с бактериофагами показало, что параметры значений диаметров зон подавления роста бактерий имеют статистически недостоверные различия.

Заключение. Изучение экосистемы с участием бактерий *Staphylococcus aureus* и вирулентных бактериофагов выявило отсутствие фагового влияния на чувствительность к антимикробным препаратам, что позволяет рекомендовать антибиотикотерапию в комбинации с вирулентными бактериофагами.

Список литературы

1. Васильев, Д. А. Разработка биотехнологических параметров создания бактериофаговых биопрепаратов для деконтаминации микрофлоры, вызывающей порчу пищевого сырья животного происхождения и мясных, рыбных, молочных продуктов (биопроцессинг) / Д. А. Васильев, Н. А. Феоктистова, А. В. Алешкин, С. Н. Золотухин, А. В. Мاستиленко, И. А. Киселева, Е. В. Сульдина, Д. В. Никитенко. – Ульяновск: ООО «Колор-Принт», 2019. – 450 с.
2. Зуева, Л. П. Роль бактериофагов в эволюции штаммов возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Л. П. Зуева, Б. И. Асланов, А. А. Долгий, Л. В. Белова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2019. – № 4 (73). – С. 4–8.
3. Летифов, Г. М. Особенности комплексного лечения вульвовагинита у девочек-дошкольниц с различными формами пиелонефрита / Г. М. Летифов // Журнал в журнале. Актуальные проблемы урологии. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 59–64.
4. МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.
5. Рекомендации ВОЗ. Эпиднадзор за устойчивостью к противомикробным препаратам. – 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/surveillance/ru/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 15.02.2020.
6. Рекомендации Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), версия 10.0. – 2020. – Режим доступа: <http://www.eucast.org>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 25.02.2020.
7. Федеральные клинические (методические) рекомендации. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. – М., 2014. – 39 с.
8. Щербенков, И. М. Бактериофаги. Что мы знаем о них? / И. М. Щербенков // Медицинский совет. – 2013. – № 2–3. – С. 56–63.
9. Abedon, S. T. Phage-Antibiotic Combination Treatments: Antagonistic Impacts of Antibiotics on the Pharmacodynamics of Phage Therapy? / S. T. Abedon // Antibiotics. – 2019. – Vol. 8, № 4. – e182. doi: doi.org/10.3390/antibiotics8040182.
10. Balding, C. Diversity of phage integrases in Enterobacteriaceae: development of markers for environmental analysis of temperate phages / C. Balding, S. A. Bromley, R. W. Pickup, J. R. Saunders // Environmental Microbiology. – 2005. – Vol. 7. – P. 1558–1567. doi: [10.1111/j.1462-2920.2005.00845.x](https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00845.x).
11. Capparelli, R. Bacteriophage therapy of *Salmonella enterica*: a fresh appraisal of bacteriophage therapy / R. Capparelli, N. Nocerino, M. Iannaccone, D. Ercolini, M. Parlato, M. Chiara, D. Iannelli // The Journal of infectious diseases. – 2010. – Vol. 201, № 1. – P. 52–61. doi: [10.1086/648478](https://doi.org/10.1086/648478).

12. Capparelli, R. Bacteriophage-resistant *Staphylococcus aureus* mutant confers broad immunity against staphylococcal infection in mice / R. Capparelli, N. Nocerino, R. Lanzetta, A. Silipo, A. Amoresano, C. Giangrande, K. Becker, G. Blaiotta, A. Evidente, A. Cimmino, M. Iannaccone, M. Parlato, C. Medaglia, S. Roperto, F. Roperto, L. Ramunno, D. Iannelli // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 7. – e11720. doi: 10.1371/journal.pone.0011720.
13. Chan, B. K. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR *Pseudomonas aeruginosa* / B. K. Chan, M. Sstrom, J. E. Wertz, K. E. Kortright, D. Narayan, P. E. Turner // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. doi: 10.1038/srep26717.
14. Chatterjee, A. Bacteriophage resistance alters antibiotic-mediated intestinal expansion of Enterococci / A. Chatterjee, C. N. Johnson, P. Luong, K. Hullahalli, S. W. McBride, A. M. Schubert, K. L. Palmer, P. E. Jr. Carlson, B. A. Duerkop // *Infection and immunity*. – 2019. – Vol. 87, № 6. – P. 1–14. doi:10.1128/IAI.00085-19.
15. Goerke, C. Diversity of prophages in dominant *Staphylococcus aureus* clonal lineages / C. Goerke, R. Pantucek, S. Holtfreter, B. Schulte, M. Zink, D. Grumann, B. M. Bröker, J. Doskar, C. Wolz // *Journal of bacteriology*. – 2009. – Vol. 191, № 11. – P. 3462–3468. doi:10.1128/JB.01804-08.
16. Gordillo Altamirano, F. L. Phage Therapy in the Postantibiotic Era / F. L. Gordillo Altamirano, J. J. Barr // *Clinical microbiology reviews*. – 2019. – Vol. 32, № 2. – e00066-18. doi: 10.1128/CMR.00066-18.
17. Hyman, P. Phages for Phage Therapy: Isolation, Characterization, and Host Range Breadth / P. Hyman // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 35. doi: 10.3390/ph12010035.
18. Lin, Y. Synergy of nebulized phage PEV20 and ciprofloxacin combination against *Pseudomonas aeruginosa* / Y. Lin, R. Y. K. Chang, W. J. Britton, S. Morales, E. Kutter, H.-K. Chan // *International journal of pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 551, № 1–2. – P. 158–165.
19. Morrisette, T. Bacteriophage-antibiotic combinations: A promising alternative for refractory infections? / T. Morrisette, R. Kebriaei, S. Morales, M. J. Rybak // *ContagionLive*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – Режим доступа : <https://www.contagionlive.com/publications/contagion/2020/february/bacteriophageantibiotic-combinations-a-promising-alternative-for-refractory-infections>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 13.05.2020.
20. Oechslin, F. Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy / F. Oechslin // *Viruses*. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 351. doi:10.3390/v10070351.
21. Rodriguez-Gonzalez, R. A. Quantitative models of phage-antibiotic combination therapy / R. A. Rodriguez-Gonzalez, C. Y. Leung, B. K. Chan, P. E. Turner, J. S. Weitz // *mSystems*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – e00756-19. doi: 10.1128/mSystems.00756-19.
22. Rubalskii, E. Bacteriophage therapy for critical infections related to cardiothoracic surgery / E. Rubalskii, S. Ruenke, C. Salmoukas, E. C. Boyle, G. Warnecke, I. Tudorache, M. Shrestha, J. D. Schmitto, A. Martens, S. V. Rojas, S. Ziesing, S. Bochkareva, C. Kuehn, A. Haverich // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 232.
23. Rubalskii, E. O. Integrative approach for control of temperate bacteriophages in phage-based products / E. O. Rubalskii, A. V. Aleshkin, S. S. Afanasiev, V. A. Aleshkin, Kh. M. Galimzyanov, A. R. Umerova, O. V. Rubalsky, O. N. Ershova, E. E. Rubalskaya, I. A. Kiseleva, S. S. Bochkareva, E. R. Zul'Karneev, A. Kh. Akhmineeva, M. O. Rubalsky, I. O. Lunina, V. V. Uskov, M. M. Karnaukh, O. Yu. Borisova, N. T. Gadua, A. D. Teply, S. Rümke, Ch. Salmoukas, Ch. Kühn, A. Haverich // *Астраханский медицинский журнал*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 56–63.
24. Schooley, R. T. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection / R. T. Schooley, B. Biswas, J. J. Gill, A. Hernandez-Morales, J. Lancaster, L. Lessor, J. J. Barr, S. L. Reed, F. Rohwer, S. Benler, A. M. Segall, R. Taplitz, D. M. Smith, K. Kerr, M. Kumaraswamy, V. Nizet, L. Lin, M. D. McCauley, S. A. Strathdee, C. A. Benson, R. K. Pope, B. M. Leroux, A. C. Picel, A. J. Mateczun, K. E. Cilwa, J. M. Regeimbal, L. A. Estrella, D. M. Wolfe, M. S. Henry, J. Quinones, S. Salka, K. A. Bishop-Lilly, R. Young, T. Hamilton // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2017. – Vol. 61, № 10. e00954-17. doi:10.1128/AAC.00954-17.
25. Torres-Barceló, C. A window of opportunity to control the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa* combining antibiotics and phages / C. Torres-Barceló, F. I. Arias-Sánchez, M. Vasse, J. Ramsayer, O. Kaltz, M. E. Hochberg // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 9. doi: 10.1371/journal.pone.0106628.
26. Torres-Barceló, C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria / C. Torres-Barceló // *Emerging microbes & infections*. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 168. doi: 10.1038/s41426-018-0169-z.
27. Verma, V. Restricting ciprofloxacin-induced resistant variant formation in biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055 by complementary bacteriophage treatment / V. Verma, K. Harjai, S. Chhibber // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 64, № 6. – P. 1212–1218.

References

1. Vasil'ev D. A., Feoktistova N. A., Aleshkin A. V., Zolotukhin S. N., Mastilenko A. V., Kiseleva I. A., Sul'dina E. V., Nikitenko D. V. Razrabotka biotekhnologicheskikh parametrov sozdaniya bakteriofagovykh biopreparatov dlya dekontaminatsii mikroflory, vyzyvayushchey porchu pishchevogo syr'ya zhivotnogo proiskhozhdeniya i myasnykh, rybnykh, molochnykh produktov (bioprotssessing) [Development of biotechnological parameters for creating bacteriophage biologics for decontamination of microflora that causes spoilage of food raw materials of animal origin and meat, fish, and dairy products (Bioprocess)]. Ulyanovsk, 2019, 450 p.

2. Zueva L. P., Aslanov B. I., Dolgiy A. A., Belova L. V. Rol' bakteriofagov v evolyutsii shtammov vozбудителей infektsiy, svyazannykh s okazani-ем meditsinskoй pomoshchi [The role of bacteriophages in the evolution of strains of pathogens associated with medical care]. *Profilakticheskaya i klini-cheskaya meditsina* [Preventive and clinical medicine], 2019, no. 4 (73), pp. 4–8.
3. Letifov G. M. Osobennosti kompleksnogo lecheniya vul'vovaginita u devochek-doshkol'nits s razlichnymi formami pielonefrita [Features of complex treatment of vulvovaginitis in preschool girls with various forms of pyelonephritis]. *Zhurnal v zhurnale. Aktual'nye problemy urologii* [Magazine in the magazine. Actual problems of urology], 2017, vol. 21, no. 5, pp. 59–64.
4. MUK 4.2.1890-04 Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam [Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs]. Moscow, Federal center of Gossanepidnadzor of the Ministry of health of Russia, 2004, 91 p.
5. Rekomendatsii VOZ. Epidnadzor za ustoychivost'yu k protivomikrobnym preparatam [WHO recommendations. Antimicrobial Resistance Surveillance]. Available at: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/surveillance/ru/> (accessed 15 February 2020).
6. Rekomendatsii Evropeyskogo komiteta po opredeleniyu chuvstvitel'nosti k antimikrobnym prepara-tam (EUCAST), versiya 10.0. [Guidelines of the European Committee for the Determination of Antimicrobial Sensitivity (EUCAST), version 10.0.]. Available at: <http://www.eucast.org> (accessed 25 February 2020).
7. Federal'nye klinicheskie (metodicheskie) rekomendatsii. Ratsional'noe primeneniye bakteriofagov v lechebnoy i protivoepidemicheskoy praktike [Federal clinical (methodological) recommendations. Rational use of bacteriophages in medical and anti-epidemic practice], Moscow, 2014, 39 p.
8. Shcherbenkov I. M., Bakteriofagi. Chto my znaem o nikh? [Bacteriophages. What do we know about them?]. *Meditsinskiy sovet* [Medical advice], 2013, no. 2–3, pp. 56–63.
9. Abedon S. T. Phage-Antibiotic Combination Treatments: Antagonistic Impacts of Antibiotics on the Pharmacodynamics of Phage Therapy? *Antibiotics*, 2019, vol. 8, no. 4, e182. doi.org/10.3390/antibiotics8040182.
10. Balding C., Bromley S. A., Pickup R. W., Saunders J. R. Diversity of phage integrases in Enterobacteriaceae: development of markers for environmental analysis of temperate phages. *Environmental Microbiology*, 2005, vol. 7, pp. 1558–1567. doi: 10.1111/j.1462-2920.2005.00845.x.
11. Capparelli R., Nocerino N., Iannaccone M., Ercolini D., Parlato M., Chiara M., Iannelli D. Bacteriophage therapy of Salmonella enterica: a fresh appraisal of bacteriophage therapy. *The Journal of infectious diseases*, 2010, vol. 201, no. 1, pp. 52–61. doi: 10.1086/648478.
12. Capparelli R., Nocerino N., Lanzetta R., Silipo A., Amoresano A., Giangrande C., Becker K., Blaiotta G., Evidente A., Cimmino A., Iannaccone M., Parlato M., Medaglia C., Roperto S., Roperto F., Ramunno L., Iannelli D. Bacteriophage-resistant Staphylococcus aureus mutant confers broad immunity against staphylococcal infection in mice. *PLoSOne*, 2010, vol. 5, no. 7: e11720. doi: 10.1371/journal.pone.0011720.
13. Chan B. K., Sstrom M., Wertz J. E., Kortright K. E., Narayan D., Turner P. E. Phage selection restores antibiotic sensitivity in MDR Pseudomonas aeruginosa. *Scientific reports*, 2016, vol. 6. doi: 10.1038/srep26717.
14. Chatterjee A., Johnson C. N., Luong P., Hullahalli K., McBride S. W., Schubert A. M., Palmer K. L., Carlson P. E., Duerkop B. A. Bacteriophage resistance alters antibiotic-mediated intestinal expansion of Enterococci. *Infection and immunity*, 2019, vol. 87, no. 6, pp. 1–14. doi:10.1128/IAI.00085-19.
15. Goerke C., Pantucek R., Holtfreter S., Schulte B., Zink M., Grumann D., Bröker B. M., Doskar J., Wolz C. Diversity of prophages in dominant Staphylococcus aureus clonal lineages. *Journal of bacteriology*, 2009, vol. 191, no. 11, pp. 3462–3468. doi:10.1128/JB.01804-08.
16. Gordillo Altamirano F. L., Barr J. J. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clinical microbiology reviews*, 2019, vol. 32, no. 2, e00066-18. doi: 10.1128/CMR.00066-18.
17. Hyman P. Phages for phage therapy: Isolation, characterization, and host range breadth. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, vol. 12, no. 1, p. 35. doi: 10.3390/ph12010035.
18. Lin Y., Chang R. Y. K., Britton W. J., Morales S., Kutter E., Chan H.-K. Synergy of nebulized phage PEV20 and ciprofloxacin combination against Pseudomonas aeruginosa. *International journal of pharmaceutics*, 2018, vol. 551, no. 1–2, pp. 158–165.
19. Morrisette T., Kebriaei R., Morales S., Rybak M. J. Bacteriophage-antibiotic combinations: A promising alternative for refractory infections? *ContagionLive*, 2020, vol. 5, no. 1. Available at: <https://www.contagionlive.com/publications/contagion/2020/february/bacteriophageantibiotic-combinations-a-promising-alternative-for-refractory-infections> (accessed 13.05 2020).
20. Oechslin, F. Resistance development to bacteriophages occurring during bacteriophage therapy. *Viruses*, 2018, vol. 10, no. 7, p. 351. doi: 10.3390/v10070351.
21. Rodriguez-Gonzalez R. A., Leung C. Y., Chan B. K., Turner P. E., Weitz J. S. Quantitative models of phage-antibiotic combination therapy. *mSystems*. 2020, vol. 5, no. 1, e00756-19. doi: 10.1128/mSystems.00756-19.
22. Rubalskii E., Ruemke S., Salmoukas C., Boyle E. C., Warnecke G., Tudorache I., Shrestha M., Schmitto J. D., Martens A., Rojas S. V., Ziesing S., Bochkareva S., Kuehn C., Haverich A. Bacteriophage therapy for critical infections related to cardiothoracic surgery. *Antibiotics*, 2020, vol. 9, no. 5, p. 232.

23. Rubalskii E. O., Aleshkin A. V., Afanasiev S. S., Aleshkin V. A., Galimzyanov Kh. M., Umerova A. R., Rubalsky O. V., Ershova O. N., Rubalskaya E. E., Kiseleva I. A., Bochkareva S. S., Zul'Karneeve E. R., Akhmineeva A. Kh., Rubalsky M. O., Lunina I. O., Uskov V. V., Karnaukh M. M., Borisova O. Yu., Gadua N. T., Teply A. D., Rümke S., Salmoukas Ch., Kühn Ch., Haverich A. Integrative approach for control of temperate bacteriophages in phage-based products. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 56–63.

24. Schooley R. T., Biswas B., Gill J. J., Hernandez-Morales A., Lancaster J., Lessor L., Barr J. J., Reed S. L., Rohwer F., Benler S., Segall A. M., Taplitz R., Smith D. M., Kerr K., Kumaraswamy M., Nizet V., Lin L., McCauley M. D., Strathdee S. A., Benson C. A., Pope R. K., Leroux B. M., Picel A. C., Mateczun A. J., Cilwa K. E., Regeimbal J. M., Estrella L. A., Wolfe D. M., Henry M. S., Quinones J., Salka S., Bishop-Lilly K. A., Young R., Hamilton T. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2017, vol. 61, no. 10, e00954-17, doi: 10.1128/AAC.00954-17.

25. Torres-Barceló C., Arias-Sánchez F. I., Vasse M., Ramsayer J., Kaltz O., Hochberg M. E. A window of opportunity to control the bacterial pathogen *Pseudomonas aeruginosa* combining antibiotics and phages. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 9. doi: 10.1371/journal.pone.0106628.

26. Torres-Barceló C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerging microbes & infections*, 2018, vol. 7, no. 1, p. 168. doi:10.1038/s41426-018-0169-z.

27. Verma V., Harjai K., Chhibber S. Restricting ciprofloxacin-induced resistant variant formation in biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055 by complementary bacteriophage treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, vol. 64, no. 6, pp. 1212–1218.

14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки)
03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 616.98:578.828НIV:616.211/.22-078:615.371

DOI 10.17021/2020.15.4.39.49

© М.О. Золотов, С.С. Собина, А.В. Лямин,

О.В. Борисова, О.Э. Чернова, Д.Д. Исмагуллин, А.В. Жестков, 2020

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ МИКРОФЛОРЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ВИЧ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Золотов Максим Олегович, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: m.o.zolotov@gmail.com.

Собина Светлана Сергеевна, студентка VI курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: sobina_svetlana@mail.ru.

Лямин Артем Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Борисова Ольга Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских инфекций, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 994-75-38, e-mail: olgaborisova74@mail.ru.

Чернова Оксана Эдуардовна, кандидат медицинских наук, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», Россия, 443029, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 178, тел.: (846) 374-31-74, e-mail: aids_samara@mail.ru.

Исмагуллин Данир Дамирович, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: danirhakitov@mail.ru.

Жестков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

Выявлены особенности качественного и количественного состава микрофлоры верхних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных по сравнению с ВИЧ-отрицательными добровольцами. Проведено микробиологическое исследование микрофлоры задней стенки глотки у 100 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 50 здоровых добровольцев. В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией определен уровень CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов. Идентификацию микроорганизмов проводили с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии.

Выяснено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдается высокая частота колонизации энтеробактериями – 25 штаммов, выявлено 16 штаммов пневмококка. У 50 обследованных здоровых людей преобладали представители резидентной грамположительной флоры, было выделено 2 штамма пневмококка, 4 микроорганизма порядка *Enterobacteriales*. Установлено, что носительство пневмококка ($p = 0,0337$), а также колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей энтеробактериями ($p = 0,0152$) статистически значимо выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Снижение уровня CD19+ лимфоцитов ниже 100 клеток/мкл крови увеличивает риск носительства пневмококка у ВИЧ-инфицированных пациентов ($p = 0,037$).

Ключевые слова: микрофлора, ВИЧ-инфекция, верхние дыхательные пути, пневмония, пневмококк, энтеробактерии.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF RESPIRATORY TRACT MICROBIOTA IN HIV-INFECTED PATIENTS AND HIV-NEGATIVE VOLUNTEERS

Zolotov Maksim O., Post-graduate student, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61; e-mail: m.o.zolotov@gmail.com.

Sobina Svetlana S., 6th year student, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: sobina_svetlana@mail.ru.

Lyamin Artem V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Borisova Olga V., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 994-75-38; e-mail: olgaborisova74@mail.ru

Chernova Oksana E., Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Samara Regional Clinical Center for AIDS Prevention and Control, 178 Novo-Sadovaya St., Samara, 443029, Russia, tel.: (846) 374-31-74, e-mail: aids_samara@mail.ru.

Ismatullin Danir D., Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: danirhakitov@mail.ru.

Zhestkov Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

Features of the qualitative and quantitative composition of upper respiratory tract microflora in HIV-infected compared to HIV-negative volunteers were revealed. Microbiological examination of posterior pharyngeal wall microflora in 100 patients with HIV infection and 50 healthy volunteers was carried out. In the group of patients with HIV infection, the level of CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD19 + lymphocytes was determined. Microorganisms were identified using mass spectrometry MALDI-ToF. It was found that in patients with HIV infection there is a high frequency of colonization by enterobacteria – 25 strains, 16 strains of pneumococcus were detected. Representatives of resident gram-positive flora prevailed in 50 healthy people examined, 2 strains of pneumococcus, 4 microorganisms of the order *Enterobacteriales* were isolated. It was found that the wearing of pneumococcus ($p = 0,0337$), as well as the colonization of the mucous membranes of the upper respiratory tract by enterobacteria ($p = 0,0152$) is statistically significantly higher in patients with HIV infection. Lowering CD19 + lymphocytes below 100 cells/ μ l of blood increases the risk of pneumococcus in HIV-infected patients ($p = 0,037$).

Key words: microflora, HIV-infection, upper respiratory tract, pneumonia, pneumococcus, enterobacteria.

Введение. Верхние дыхательные пути (ВДП) обладают одним из наиболее разнообразных видовых составов микроорганизмов относительно других локусов организма человека. Это обусловлено физиологическим перекрестом микрофлоры желудочно-кишечного тракта и воздухоносных путей в носоглотке. Спектр микроорганизмов данной области включает в себя резидентную (постоянную), добавочную (сопутствующую) и транзитную (временную) флору обеих систем.

В норме представителями резидентной микрофлоры зева считаются: *Neisseria* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Borellia* spp., *Treponema* spp., *Actinomyces* spp. и др. При этом большую часть микробиоты ВДП составляют представители родов *Streptococcus* spp. и *Neisseria* spp. [18]. Именно этой группе микроорганизмов отведена основная роль в реализации отношений между микро- и макроорганизмом.

К добавочной (сопутствующей) микрофлоре зева относятся представители родов *Haemophilus* spp., *Corynebacterium* spp. и др. Они составляют примерно 10 % от общего пула микробиоты ВДП [7]. Преобладающая их часть относится к условно-патогенной микрофлоре, представители которой, как правило, находятся в симбиотической связи с макроорганизмом, но при определенных условиях способны вызывать патологические процессы в организме.

Микроорганизмы транзитной микрофлоры в норме являются временными обитателями организма человека, в котором активно не размножаются. Среди ее представителей в микробиоценозе зева могут присутствовать *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* и др. [18]. Их длительное обнаружение в тех или иных локусах часто является маркером активного внедрения микроорганизмов или патологического состояния иммунной системы хозяина, сопровождающегося отсутствием адекватного ответа от представителей нормальной микрофлоры.

К основным функциям микрофлоры ВДП относят: обеспечение колонизационной резистентности, инактивацию потенциально патогенных соединений и антигенную стимуляцию иммунной системы организма хозяина [19].

Однако в случае нарушения работы иммунной системы может возникнуть дисбаланс в качественном или количественном составе микрофлоры, а также иммунодефицитные состояния (ИДС). Выделяют первичные и вторичные ИДС. При первичных иммунодефицитах имеют место врожденные (генетические) дефекты в работе одного или нескольких механизмов иммунной защиты [10]. К развитию вторичного ИДС могут приводить: ВИЧ, ионизирующее излучение, прием лекарственных средств с иммуносупрессивными свойствами, сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет) и др.

На сегодняшний день в России эпидемия ВИЧ-инфекции прогрессирует. В Самарской области по состоянию на 2017 г. зарегистрировано 34 377 человек, живущих с ВИЧ [3]. Инфекционные заболевания легких – наиболее часто встречающиеся поражения респираторного тракта у этой группы пациентов. ВИЧ-положительные пациенты переносят пневмонию в 5 раз чаще, чем лица без иммунодефицита [9]. При этом одним из главных механизмов развития поражения легочной ткани является аспирация содержимого ротоглотки, например, во время сна [21].

Таким образом, микрофлора ВДП является важным резервуаром микроорганизмов. Появление в ее составе потенциальных возбудителей инфекций респираторного тракта, особенно у пациентов с ВИЧ, будет способствовать повышенному риску поражения нижних дыхательных путей.

А среди возбудителей бактериальных пневмоний, в том числе у пациентов с вторичными ИДС, основную долю составляют: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, представители порядка *Enterobacteriales* [15, 16]. Это может свидетельствовать о предшествующих данному заболеванию изменениях качественного и количественного состава микрофлоры ВДП с нарушением барьерной функции нормальной микрофлоры и снижением местного иммунного ответа [12].

По данным отечественных исследователей, среди возбудителей бактериальных инфекций у ВИЧ-инфицированных преобладали грамотрицательные микроорганизмы, удельный вес которых среди всех выделенных патогенов составил 80,8 %. При этом более чем в половине случаев (61,5 %) высева грамотрицательных бактерий обнаружены энтеробактерии. Из представителей этой группы наиболее часто выделялась *Klebsiella pneumoniae* (38,5 % от общего количества штаммов) [6].

В Санкт-Петербурге было проведено исследование по видовой идентификации микроорганизмов, выделенных от лиц, живущих с ВИЧ, и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам. Установлено, что среди штаммов порядка *Enterobacteriales* с множественной лекарственной устойчивостью 40 % приходилось на *K. pneumoniae* [5].

К одним из основных возбудителей пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов относится *S. pneumoniae*. Во многом это обусловлено существованием высокого риска развития пневмококковой пневмонии в группах пациентов без критического снижения уровня CD4-лимфоцитов или даже с их нормальным значением [12].

Основными факторами иммунной системы, которые ответственны за противодействие бактериальным патогенам, являются макрофаги, нейтрофилы, система комплемента и иммуноглобулины. По данным литературы, у ВИЧ-инфицированных больных имеется повышенный уровень IgA, IgG, IgM в сыворотке крови [17, 20], однако выявляется снижение противоинфекционных антител в слюне [17]. При этом иммуноглобулины являются одним из основных факторов борьбы с микроорганизмами, образующими капсулу (*S. pneumoniae*, энтеробактерии и др.) [11]. Снижение уровня антител способствует нарушению мукозального иммунитета и увеличивает риск колонизации слизистой

оболочки ВДП капсульными микроорганизмами.

На данный момент существует несколько способов профилактики возникновения пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов. Одним из основных, наряду с коррекцией общего иммунного статуса, является проведение вакцинации [13].

В настоящее время основным возбудителем пневмонии, против которого возможно проведение вакцинации, является *S. pneumoniae*. Для иммунизации используют полисахаридную (ППВ23) и конъюгированную (ПКВ13) пневмококковые вакцины [4]. Полисахаридная вакцина содержит В-зависимые антигены, которые не стимулируют образование длительно живущих клеток иммунологической памяти. Это приводит к необходимости ревакцинации ППВ23 через 5 лет. Кроме того, она противопоказана детям младше 2 лет. ПКВ13 приводит к формированию иммунного ответа только против 13 серотипов *S. pneumoniae* [23]. Таким образом, более выраженный клинический эффект отмечается при сочетанном применении обоих типов вакцин [14].

Еще одним методом профилактики инфекционных поражений легких является прием бактериальных лизатов, нормализующих мукозальный иммунный ответ [13]. При применении этой группы препаратов у пациентов с хроническими рецидивирующими бактериальными заболеваниями дыхательных путей сокращаются частота, выраженность и длительность острых инфекций как верхних, так и нижних дыхательных путей [1].

Таким образом, проблема изучения микрофлоры ВДП у ВИЧ-инфицированных пациентов сохраняет свою актуальность. Дисбиоз слизистых оболочек зева в совокупности с имеющимся нарушением мукозального иммунитета могут способствовать колонизации их условно-патогенными микроорганизмами и повышать риск возникновения пневмонии.

Цель: выявить особенности качественного и количественного состава микрофлоры верхних дыхательных путей у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными добровольцами.

Материалы и методы исследования. Было проведено микробиологическое исследование микрофлоры задней стенки глотки у 100 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 50 здоровых добровольцев. Все обследуемые не были вакцинированы против пневмококка и не имели признаков острого респираторного заболевания.

Из 50 ВИЧ-отрицательных добровольцев 52 % составили лица мужского пола, 48 % – женского. Медиана возраста пациентов составила 27 лет, 25-й перцентиль – 24; 75-й перцентиль – 46. У всех обследованных был отрицательный результат иммуноферментного анализа на ВИЧ, выполненный в течение 3 месяцев до момента включения в исследование.

Из 100 ВИЧ-инфицированных больных распределение по полу было в соотношении 50 / 50 %. Медиана возраста пациентов составила 39,7 лет, 25-й перцентиль равен 35,4; 75-й перцентиль – 46,4. В дополнение к микробиологическому исследованию в этой группе пациентов проводили иммунологическое обследование – определение уровня CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов периферической крови.

Сбор материала для микробиологического исследования осуществляли в соответствии МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Используя одноразовые стерильные ватные тампоны, производили забор биоматериала с задней стенки глотки. Полученные образцы в пробирках с транспортной средой Кери-Блэйра в изотермических условиях в течение 24 часов были доставлены в лабораторию, где происходил посев на питательные среды (универсальные хромогенные среды, кровяной агар, шоколадный агар, среда Сабуро). Чашки Петри с посевами инкубировали в термостате при 37° С в течение 24–48 часов. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с использованием MALDI-ToF масс-спектрометрии на приборе «Microflex LT» («Bruker», США). Для идентификации *S. pneumoniae* использовали дополнительные тесты с оптохином и желчью. Всего было выделено 599 штаммов микроорганизмов.

Иммунологическое обследование проводили на проточном цитометре «Navios» («Beckman Coulter inc.», США). У ВИЧ-положительных пациентов в утренние часы натощак производили забор крови в стерильную вакуумную пробирку с консервантом этилендиаминтетрауксусная кислота. В течение 2 часов биоматериал транспортировали в лабораторию, где определяли CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ субпопуляций лимфоцитов.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе IBM SPSS Statistic 22.0 («IBM», США). Учитывая небольшую выборку, распределение было принято ненормальным. При сравнении малых групп (менее 5) использовали точный критерий Фишера, в группах от 5 до 10 – χ^2 с поправкой Йейтса, более 10 – критерий χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение. После проведения микробиологического обследования были выявлены и идентифицированы представители следующих групп микроорганизмов: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Sphingomonas* spp., *Chryseobacterium* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp.; семейство *Micrococcaceae* (*Micrococcus* spp., *Rothia* spp., *Kocuria* spp.); порядок *Enterobacterales* (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* spp. и др.); отдельные представители родов *Neisseria*, *Haemophilus*, *Moraxella*, грибы рода *Candida*, *Actinomyces* spp. Учитывая широкий видовой состав микроорганизмов, особое внимание было уделено изучению представителей условно-патогенной микрофлоры.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией было выделено 423 штамма микроорганизмов, представленных на рисунке 1. Доминирующей флорой у данной группы пациентов являлись представители родов *Streptococcus* – 186 штаммов (*S. vestibularis*, *S. mitis*, *S. oralis* и др.) и *Neisseria* spp. – 72 штамма (*N. subflava*, *N. mucosae*, *N. oralis* и др.). Учитывая особый риск носительства пневмококка, *S. pneumoniae* был вынесен отдельно от группы стрептококков (16 штаммов). Идентифицирован 31 штамм стафилококков, при этом в более половины случаев (54,8 %) обнаружен *S. aureus*. Также были высеяны другие представители кокковых бактерий (36 микроорганизмов) – *Micrococcus* spp. (3 штамма), *Rothia* spp. (29 штаммов), *Granulicatella adiacens* (3 штамма), *Leuconostoc mesenteroides* – 1 микроорганизм. Наблюдалась высокая частота колонизации энтеробактериями в этой группе пациентов – 25 штаммов (*Klebsiella* spp., *Escherichia* spp., *Enterobacter cloacae* и др.). При этом больше всего было выделено представителей *Klebsiella* spp. – 40 %.

Кроме того, обращает на себя внимание высокий уровень обнаружения *Candida* spp. (15 штаммов). Также было идентифицировано 20 штаммов неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ), 10 из которых относятся к роду *Acinetobacter*, 7 – *Pseudomonas* spp., 2 штамма – *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 штамм – *Alcaligenes faecalis*. Остальные группы микроорганизмов встречались значительно реже и не имели клинической значимости, поэтому были отнесены в группу «Другие микроорганизмы» (представители родов лактобактерий, коринебактерий, *Actinomyces* и др.).

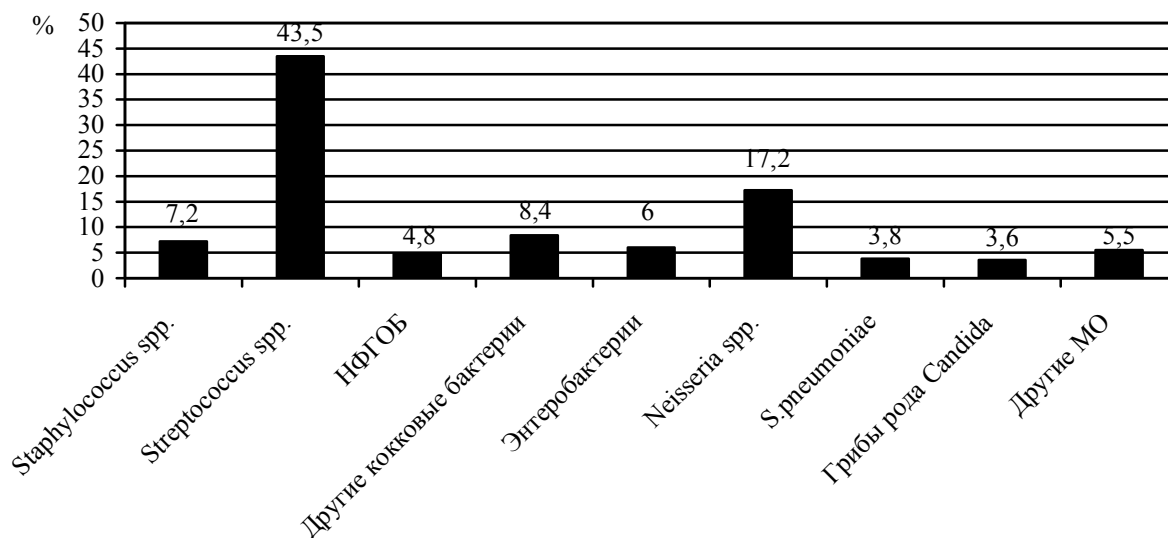


Рис. 1. Структура микрофлоры у ВИЧ-инфицированных пациентов

У 50 обследованных ВИЧ-отрицательных добровольцев было выделено 178 штаммов микроорганизмов (рис. 2). Преобладали представители резидентной грамположительной флоры (в основном относящейся к роду *Streptococcus*). Так, было выделено 77 штаммов *Streptococcus* spp. и 2 штамма пневмококка. Высеивали различные виды *Neisseria* spp., всего 38 штаммов. Выявили 21 штамм представителей рода *Staphylococcus*, при этом на долю *S. aureus* пришлось 76,2 %. Также были выделены такие кокковые бактерии, как *Micrococcus* spp. (4 штамма), *Rothia* spp. (10 штаммов), *Kocuria palustris* – 1 штамм. Среди микроорганизмов порядка *Enterobacterales* выявили 3 штамма *E. coli* и 1 штамм *Klebsiella variicola*. Из родов группы НФГОБ были обнаружены следующие: *Acinetobacter johnsonii* – 3 штамма, *Pseudomonas putida* – 1 штамм, *Sphingomonas* spp. – 1 штамм, *Chryseobacterium scophthalmum* – 1 штамм. Также было высеяно и идентифицировано 5 штаммов грибов рода *Candida*.

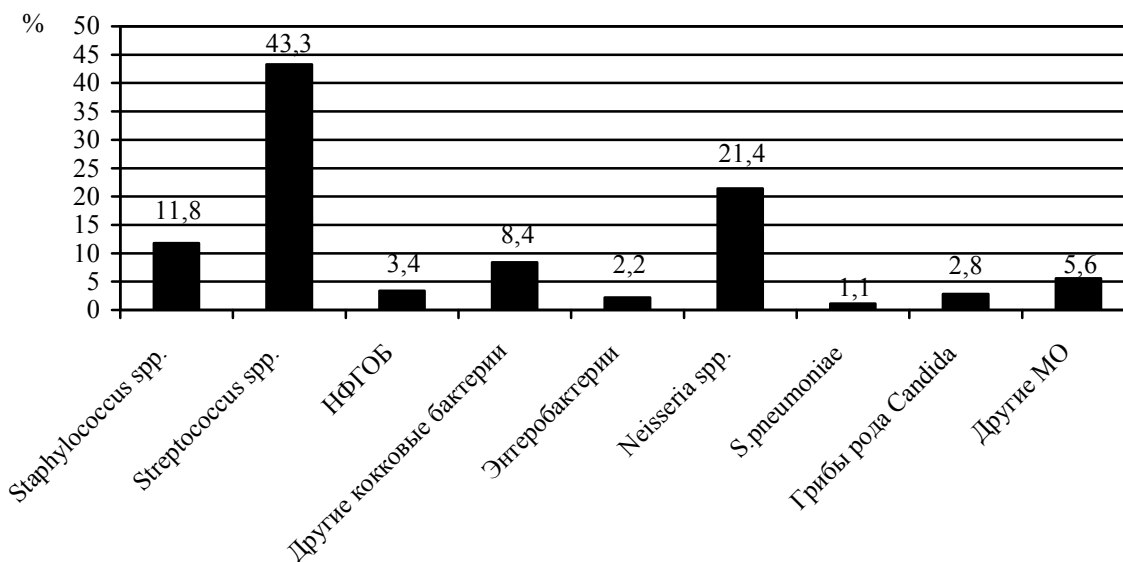


Рис. 2. Структура микрофлоры у ВИЧ-отрицательных пациентов

После проведения статистической обработки были получены следующие результаты. Носительство пневмококка ($p = 0,0337$), а также колонизация слизистых оболочек ВДП представителями порядка *Enterobacteriales* ($p = 0,0152$) статистически значимо выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению со здоровыми добровольцами.

По результатам иммунологического обследования были получены данные, представленные в таблице. Из 100 ВИЧ-инфицированных пациентов 19 % имели сниженный (менее 880 клеток в 1 мкл крови) уровень Т-лимфоцитов (CD3+ клеток), у 9 % обследованных наблюдалось повышение этой субпопуляции (более 2 400 клеток в 1 мкл крови), результаты остальных пациентов находились в пределах референсных значений уровня CD3+ клеток. По уровню CD4+ лимфоцитов группа была менее однородной. У 56 обследованных было зарегистрировано снижение Т-хелперов (менее 500 клеток в 1 мкл крови), при этом у 19 пациентов количество CD4+ лимфоцитов было ниже 200 клеток в 1 мкл крови, у 20 человек – в диапазоне от 200 до 349 клеток в 1 мкл крови, у 17 обследованных – от 350 до 499 клеток в 1 мкл крови. Снижение CD8+ клеток (менее 210 клеток в 1 мкл крови) было выявлено у 2 пациентов, повышение (более 1 200 клеток в 1 мкл крови) у 24 обследованных, у 74 ВИЧ-инфицированных – в диапазоне нормальных значений. Снижение уровня В-лимфоцитов (CD19+ лимфоцитов) было обнаружено у 31 обследованного, нормальное значение (100–500 клеток в 1 мкл крови) – у 66 больных, повышенное – у 3 пациентов.

Таблица

Результаты иммунологического обследования ВИЧ-инфицированных пациентов

Клетки иммунной системы	Минимальное значение	Максимальное значение	Медиана	Количество пациентов с дефицитом клеток	Количество пациентов с нормальным уровнем клеток	Количество пациентов с повышенным уровнем клеток
CD3+	327	3621	1318 977,25* 1837,75**	19	72	9
CD4+	62	1258	440,5 237* 631,5**	56	44	-
CD8+	93	2940	758,5 601,25* 1133**	2	74	24
CD19+	1	1028	134 60* 244,75**	31	66	3

Примечание: Показатели даны в абсолютных значениях; * – 25-й процентиль; ** – 75-й процентиль

Проведен анализ взаимосвязи изменений в иммунограмме ВИЧ-инфицированных пациентов с носительством условно-патогенных микроорганизмов. Выявлена корреляция между уровнем CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ лимфоцитов и обнаружением условно-патогенных микроорганизмов в мазке с задней стенки глотки только для одного возбудителя. Снижение В-клеток увеличивает частоту носительства пневмококка (рис. 3).

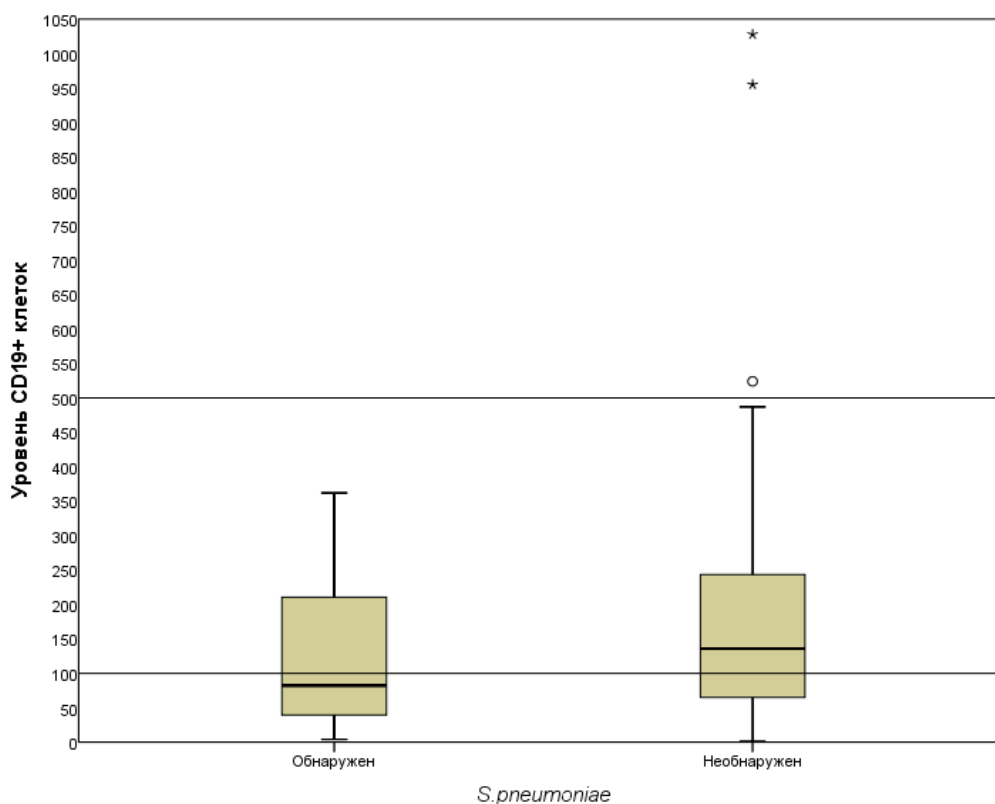


Рис. 3. Уровень CD19+ клеток у пациентов с выявленным носительством пневмококка и без него

У 29,0 % (9 из 31) обследованных с уровнем CD19+ лимфоцитов ниже 100 клеток в 1 мкл крови был высеян пневмококк. При уровне В-лимфоцитов выше 100 клеток в 1 мкл крови *S. pneumoniae* был идентифицирован у 10,2 % пациентов (7 из 69). Таким образом, снижение уровня CD19+ лимфоцитов ниже 100 клеток в 1 мкл крови увеличивает риск носительства пневмококка у ВИЧ-инфицированных пациентов ($p = 0,037$).

Заключение. Проблема инфекционных заболеваний респираторного тракта у ВИЧ-инфицированных пациентов сохраняет свою актуальность. Дефекты в различных звеньях иммунной системы, нарушения мукозального иммунитета представляют постоянную угрозу развития бактериальных инфекций у этой группы больных.

По данным литературы, наиболее часто в мазке со слизистой оболочки задней стенки глотки у здоровых людей идентифицируются *Neisseria* spp., *Streptococcus* spp и др. [17], что соотносится с полученными в представленном исследовании результатами. При этом у ВИЧ-положительных пациентов обнаруживаются грибы рода *Candida*, *Staphylococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Haemophilus* spp., а также *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* [8]. Полученные данные соответствуют литературным источникам и показывают высокий уровень колонизации энтеробактериями и носительства *S. pneumoniae* у лиц с ВИЧ-инфекцией.

У ВИЧ-инфицированных пациентов обнаруживается повышенный уровень IgA, IgG, IgM в сыворотке крови [17, 20]. Однако имеется дефицит IgA на слизистых оболочках [17]. Основным способом борьбы с капсульными формами микроорганизмов является синтез антител, которые связываются с капсульными полисахаридами и облегчают уничтожение инкапсулированных микроорганизмов макро- и микрофагами. Дефицит IgA вызывает нарушение мукозального иммунного ответа и может способствовать колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей энтеробактериями, например *Klebsiella* spp., и пневмококком. Учитывая основной патогенез пневмонии – аспирация

секрета ротоглотки, обнаружение данных возбудителей может считаться фактором повышенного риска развития внебольничной пневмонии.

Особого внимания заслуживает вопрос необходимости санации верхних дыхательных путей от представителей порядка *Enterobacterales*. Появление данных микроорганизмов на задней стенке глотки обусловлено скорее нарушением местного иммунитета слизистой оболочки зева. Таким образом, использование антибиотика приведет к уничтожению возбудителя, однако не решит проблему восстановления мукозального иммунитета. Для коррекции этого звена иммунной системы возможно использование топических бактериальных лизатов, которые нормализуют иммунитет слизистых оболочек.

В представленном исследовании *S. pneumoniae* был обнаружен на задней стенке глотки у 16 % ВИЧ-положительных пациентов, что статистически значимо выше, чем у лиц без ВИЧ-инфекции ($p = 0,0337$). Учитывая риск возникновения инвазивных и неинвазивных пневмококковых инфекций, встает вопрос о санации пациентов от данного возбудителя. Обнаружение микроорганизма на задней стенке глотки без клинических признаков заболевания не является показанием к назначению антибактериальных препаратов. Кроме того, проведение антибиотикотерапии влечет за собой дополнительные риски: поражение нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей и снижение колонизационной резистентности, развитие антибиотико-ассоциированной диареи, а также может способствовать формированию устойчивости микроорганизма к антибактериальным лекарственным средствам.

Таким образом, вакцинация остается оптимальным способом профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae* [2]. В настоящее время проведение иммунизации у ВИЧ-инфицированных пациентов рекомендовано по схеме: 1 доза ПКВ13, не ранее чем через 8 недель – введение ППВ23. ВИЧ-отрицательным пациентам рекомендовано введение одной дозы ПКВ13, через 1 год введение ППВ23 [22].

Однако полученные результаты свидетельствуют о возможном изменении схемы иммунизации у ВИЧ-положительных пациентов, учитывая зависимость носительства *S. pneumoniae* от уровня CD19+ лимфоцитов. При обнаружении дефицита В-лимфоцитов (ниже 100 клеток в 1 мкл крови) необходимо проведение иммунизации по ускоренной схеме (одна доза ПКВ13, не ранее чем через 8 недель введение ППВ23). Для предотвращения повышенной антигенной нагрузки пациентов с ВИЧ, при нормальном или повышенном уровне CD19+ клеток (100 клеток в 1 мкл крови и выше) иммунопрофилактика может осуществляться согласно рекомендациям для лиц без иммунодефицита: введение ПКВ13, через 1 год – ППВ23.

Таким образом, пациенты с ВИЧ-инфекцией являются группой повышенного риска по развитию пневмонии. Современные возможности профилактики пневмококковых инфекций способствуют снижению частоты госпитализаций таких пациентов, уменьшению затрат на их лечение, а также улучшению качества жизни больных с ВИЧ-инфекцией.

Список литературы

1. Арутюнов, А. Г. Место бактериальных лизатов в терапии рецидивирующих бактериальных инфекций / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, А. В. Соколова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2014. – Т. 22, № 31. – С. 2176–2180.
2. Баранов, А. А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Брико, Ю. В. Лобзин, Р. С. Козлов, М. П. Костинов, И. С. Королева, А. В. Рудакова, С. В. Сидоренко, В. К. Таточенко, С. Р. Харит, М. В. Федосеенко, Е. А. Вишнева, Л. Р. Селимзянова // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 200–211. doi: 10.15690/pf.v15i3.1899.
3. Борисова, О. В. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в современных условиях (на примере Самарской области) / О. В. Борисова, О. В. Агафонова, Е. П. Еременко, Э. В. Бородулина // Наука и инновации в медицине. – 2017. – № 2 (6). – С. 10–14.
4. Вакцины и вакцинация : национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. В. Зверева, Р. М. Хайтова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 640 с.
5. Воропаев, А. Д. Особенности оппортунистических микроорганизмов, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов / А. Д. Воропаев, Д. А. Екатеринбург, Ю. С. Филина, Ю. В. Несвижский, Е. А. Воропаева // Проблемы медицинской микологии. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 52.
6. Дворак, С. И. Оптимизация стартовой эмпирической антибактериальной терапии у больных ВИЧ-инфекцией – пациентов специализированного стационара / С. И. Дворак, Д. А. Гусев, Т. Н. Суборова, Н. Г. Захарова, Н. В. Сизова, Ю. И. Буланьков // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 97–106. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-97-106.
7. Джораева, С. К. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений / С. К. Джораева, В. В. Гончаренко, Е. В. Щеголева, Ю. В. Щербаква, А. А. Безрученко // Дерматология та венерология. – 2015. – № 2 (68). – С. 5–19.

8. Елистратова, Т. А. Роль микрофлоры верхних дыхательных путей в развитии оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ / Т. А. Елистратова, Н. И. Протасова, И. В. Сергеева // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – № 2 (8). – С. 60.
9. Зими́на, В. Н. Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией : особенности течения и лечения, профилактика / В. Н. Зими́на, А. В. Астафьев // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 488–497. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-488-497.
10. Козлова, О. С. Первичные иммунодефициты в Самарской области / О. С. Козлова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2015. – № 5–6. – С. 227–229.
11. Левинсон, У. Медицинская микробиология, иммунология / У. Левинсон; пер. с англ.; под ред. проф. В. Б. Белобородова. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2015. – 1184 с.
12. Николенко, В. В. Поражение дыхательной и нервной систем *Streptococcus pneumoniae* у ВИЧ-позитивных пациентов / В. В. Николенко, Н. Н. Воробьева, Л. М. Наумова, Е. А. Солодникова, В. В. Бондаренко, О. В. Абросимова, А. В. Нагаенко, Е. В. Голикова, М. Р. Миникеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 23–27.
13. Опре, А. Е. Нормализация микробиоценоза слизистой оболочки верхних дыхательных путей / А. Е. Опре, А. Б. Киселев, В. А. Чаукина, О. В. Андамова, А. С. Автушко, О. В. Вертакова // Актуальные вопросы оториноларингологии : мат-лы Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием (Благовещенск, 28–29 июня 2018 г.) / под общ. ред. А. А. Блоцкого. – Благовещенск : Амурская государственная медицинская академия, 2018. – С. 161–162.
14. Протасов, А. Д. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Д. Протасов, М. П. Костинов, А. В. Жестков, М. Л. Штейнер, О. О. Магаршак, Т. А. Костинова, А. А. Рыжов, Д. В. Пахомов, Д. А. Благовидов, М. И. Панина // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 5. – С. 62–69. doi: 10.17116/terarkh201688562-69.
15. Пузырева, Л. В. Анализ инфекций нижних дыхательных путей с исследованием микробного пейзажа материала у ВИЧ-инфицированных пациентов / Л. В. Пузырева, Л. А. Родькина, А. В. Мордык, В. Д. Конченко, Л. М. Далабаева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ). – 2018. – № 1. – С. 76–84.
16. Пузырева, Л. В. Бактериальные пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов / Л. В. Пузырева, А. В. Мордык, Н. В. Овсянников // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – № 3. – С. 92–98. doi: 10.18565/epidem.2019.9.3.92-98.
17. Сафиуллин, А. И. Концентрация иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) в крови и слюне у ВИЧ-инфицированных с оральными поражениями / А. И. Сафиуллин, Л. И. Аскарова, Н. Н. Мирахмедова, Е. С. Папина // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – № 2. – С. 130–132.
18. Седов, А. А. Медицинская микробиология : конспект лекций для вузов / А. А. Седов. – М. : Приориздат, 2007. – 28 с.
19. Симонова, Е. В. Роль нормальной микрофлоры в поддержании здоровья человека / Е. В. Симонова, О. А. Пономарева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 83, № 8. – С. 20–25.
20. Сулоева, С. В. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с ВИЧ-инфекцией на фоне применения ИРС 19 / С. В. Сулоева, М. П. Костинов, А. А. Тарасова, Е. Ф. Лукушкина // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 42–46.
21. Чучалин, А. Г. Внебольничная пневмония у взрослых : практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Р. С. Козлов, Е. И. Тюрин, С. А. Рачина // Инфекционные болезни : новости, мнения, обучение. – 2013. – № 2 (3). – С. 91–123.
22. Чучалин, А. Г. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых / А. Г. Чучалин, Н. И. Брико, С. Н. Авдеев, А. С. Белевский, Т. Н. Биличенко, И. В. Демко, О. М. Драпкина, А. В. Жестков, А. А. Зайцев, Г. Л. Игнатова, О. В. Ковалишена, В. А. Коршунов, М. П. Костинов, В. Ю. Мишланов, С. В. Сидоренко, Н. В. Трушенко, И. В. Шубин, И. В. Фельдблюм // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
23. Pollard, A. J. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines / A. J. Pollard, K. P. Perrett, P. C. Beverley // Nat. Rev. Immunol. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 213–220. doi: 10.1038/nri2494.

References

1. Arutyunov A. G., Dragunov D. O., Sokolova A. V. Mesto bakterial'nykh lizatov v terapii retsidiviruyushchikh bakterial'nykh infektsiy [The place of bacterial lysates in the treatment of recurrent bacterial infections]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* [Russian medical journal. Medical review], 2014, vol. 22, no. 31, pp. 2176–2180.
2. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Briko N. I., Lobzin Yu. V., Kozlov R. S., Kostinov M. P., Koroleva I. S., Rudakova A. V., Sidorenko S. V., Tatochenko V. K., Kharit S. R., Fedoseenko M. V., Vishneva E. A., Selimzyanova L. R. Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoy infektsii u detey [Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in children]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology], 2018, vol. 15, no. 3, pp. 200–211. doi: 10.15690/pf.v15i3.1899

3. Borisova O. V., Agafonova O. V., Eremenko E. P., Borodulina E. V. Osobennosti epidemiologii VICH-infektsii v sovremennykh usloviyakh (na primere Samarskoy oblasti) [Features of the epidemiology of HIV infection in modern conditions (Samara region)]. *Nauka i innovatsii v meditsine* [Science and innovation in medicine], 2017, no. 2 (6), pp. 10–14.
4. Vaktsiny i vaktsinatsiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed. V. V. Zverev, R. M. Haitov, Moscow. GEOTAR-Media, 2014, p. 640.
5. Voropaev A. D., Ekaterinchev D. A., Filina Yu. S., Nesvizhskiy Yu. V., Voropaeva E. A. Osobennosti oportunisticheskikh mikroorganizmov, vydelennykh ot VICH-infitsirovannykh patsientov [Features of opportunistic microorganisms isolated from HIV-infected patients]. *Problemy meditsinskoj mikologii* [Medical mycology problems], 2019, vol. 21, no. 2, p. 52.
6. Dvorak S. I., Gusev D. A., Suborova T. N., Zakharova N. G., Sizova N. V., Bulan'kov Yu. I. Optimizatsiya startovoy empiricheskoy antibakterial'noy terapii u bol'nykh VICH-infektsiy – patsientov spetsializirovannogo stacionara [Optimization of starting empirical antibiotic therapy in patients with HIV infection - patients in a specialized hospital]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology], 2019, vol. 11, no. 2, pp. 97–106.
7. Dzhoraeva S. K., Goncharenko V. V., Shchegoleva E. V., Shcherbakova Yu. V., Bezruchenko A. A. Sostav i funktsii mikrobiotsenozov razlichnykh biotopov makroorganizma i klinicheskaya znachimost' ikh narusheniy [The composition and functions of microbiocenoses of various biotopes of a macroorganism and the clinical significance of their disorders]. *Dermatologiya ta venerologiya* [Dermatology and venereology], 2015, no. 2 (68), pp. 5–19.
8. Elistratova T. A., Protasova N. I., Sergeeva I. V. Rol' mikroflory verkhnykh dykhatel'nykh putey v razvitiі oportunisticheskikh infektsiy u patsientov s VICH [The role of microflora in the upper respiratory tract in the development of opportunistic infections in HIV-infected patients]. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoj shkoly* [Diary of Kazan School of Medicine], 2015, no. 2 (8), p. 60.
9. Zimina V. N., Astaf'ev A. V. Vnebol'nichnye pnevmonii u vzroslykh bol'nykh VICH-infektsiy: osobennosti techeniya i lecheniya, profilaktika [Community-acquired pneumonia in adult patients with HIV infection: features of the course and treatment, prevention]. *Pul'monologiya* [Russian Pulmonology], 2016, vol. 26, no. 4, pp. 488–497. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-97-106.
10. Kozlova O. S. Pervichnye immunodefitsity v Samarskoy oblasti [Primary immunodeficiency in Samara region]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* [Postgraduate Bulletin of the Volga Region], 2015, no. 5–6, pp. 227–229.
11. Levinson U. Meditsinskaya mikrobiologiya, immunologiya [Medical microbiology, immunology]. Translation from English under the editorship V. B. Beloborodov. Moscow, Binom. Laboratoriya znaniy, 2015, 1184 p.
12. Nikolenko B. B., Vorob'eva H. H., Naumova L. M., Solodnikova E. A., Bondarenko B. B., Abrosimova O. V., Nagaenko A. V., Golikova E. V., Minikeeva M. R. Porazhenie dykhatel'noy i nervnoy sistem Streptococcus pneumoniae u VICH-pozitivnykh patsientov [Damage to the respiratory and nervous systems of Streptococcus pneumoniae in HIV-positive patients]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and infectious diseases], 2013, no. 4, pp. 23–27.
13. Oppe A. E., Kiselev A. B., CHaukina V. A., Andamova O. V., Avtushko A. S., Vertakova O. V. Normalizatsiya mikrobiotsenoza slizistoy obolochki verkhnykh dykhatel'nykh putey [Normalization of the microbiocenosis of the mucous membrane of the upper respiratory tract]. *Materialy mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii otorinolaringologov Sibiri i Dal'nego vostoka s mezhdunarodnym uchastiem “Aktual'nye voprosy otorinolaringologii”* [Materials of the interregional scientific-practical conference of otorhinolaryngologists of Siberia and the Far East with international participation “Actual issues of otorhinolaryngology”. June 28–29, 2018], Blagoveshchensk : Amurskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya [Amur State Medical Academy], 2018, pp. 161–162.
14. Protasov A. D., Kostinov M. P., Zhestkov A. V., Shteyner M. L., Magarshak O. O., Kostinova T. A., Ryzhov A. A., Pakhomov D. V., Blagovidov D. A., Panina M. I. Vybor optimal'noy taktiki vaktsinatsii protiv pnevmokokkovoy infektsii s immunologicheskikh i klinicheskikh pozitsiy u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Selection of the optimal vaccination tactics for pneumococcal infection from immunological and clinical positions in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2016, vol. 88, no. 5, pp. 62–69. doi: 10.17116/terarkh201688562-69.
15. Puzyreva L. V., Rod'kina L. A., Mordyk A. V., Konchenko V. D., Dalabaeva L. M. Analiz infektsiy nizhnikh dykhatel'nykh putey s issledovaniem mikrobnogo peyzazha materiala u VICH-infitsirovannykh patsientov [Analysis of lower respiratory tract infections with the study of the microbial landscape of the material in HIV-infected patients]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii (ZhMEI)* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2018, no. 1, pp. 76–84. doi: 10.18565/epidem.2019.9.3.92-98.
16. Puzyreva L. V., Mordyk A. V., Ovsyannikov N. V. Bakterial'nye pnevmonii u VICH-infitsirovannykh patsientov [Bacterial pneumonia in HIV-infected patients]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items], 2019, no. 3, pp. 92–98. doi: 10.18565/epidem.2019.9.3.92-98.
17. Safullin A. I., Askarova L. I., Mirakhmedova N. N., Papina E. S. Kotsentratsiya immunoglobulinov osnovnykh klassov (A, M, G) v krovi i slyune u VICH-infitsirovannykh s oral'nymi porazheniyami [The concentration of immunoglobulins of the main classes (A, M, G) in HIV-infected patients with oral lesions]. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny* [Journal of Theoretical and Clinical Medicine], 2015, no. 2, pp. 130–132.
18. Sedov A. A. Meditsinskaya mikrobiologiya: konspekt lektsiy dlya vuzov [Medical Microbiology: lecture notes for universities]. Moscow, Prior-izdat, 2007, 28 p.

19. Simonova E. V., Ponomareva O. A. Rol' normal'noy mikroflory v podderzhanii zdorov'ya cheloveka [The role of normal microflora in maintaining human health] Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)], 2008, vol. 83, no. 8, pp. 20–25.

20. Suloeva S. V., Kostinov M. P., Tarasova A. A., Lukushkina E. F. Sostoyanie kletchnogo i gumoral'nogo zven'ev immuniteta u detey s VICH-infektsiey na fone primeneniya IRS 19 [The state of cellular and humoral immunity in children with HIV infection during the use of IRS 19]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2005, vol. 3, no. 3, pp. 42–46.

21. Chuchalin A. G., Sinopal'nikov A. I., Kozlov R. S., Tyurin E. I., Rachina S. A. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Education], 2013, no. 2 (3), pp. 91–123.

22. Chuchalin A. G., Briko N. I., Avdeev S. N., Belevskiy A. S., Bilichenko T. N., Demko I. V., Drapkina O. M., Zhestkov A. V., Zaytsev A. A., Ignatova G. L., Kovalishena O. V., Korshuchnov V. A., Kostinov M. P., Mishlanov V. Yu., Sidorenko S. V., Trushenko N. V., Shubin I. V., Fel'dblyum I. V. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vaksinoprofilaktike pnevmokokkovoy infektsii u vzroslykh [Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults]. Pul'monologiya [Russian Pulmonology], 2019, vol. 29, no. 1, pp. 19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.

23. Pollard A. J., Perrett K. P., Beverley P. C. Maintaining protection against invasive bacteria with protein polysaccharide conjugate vaccines. Nat Rev Immunol, 2009, vol. 9, no. 3, pp. 213–220. doi: 10.1038/nri2494.

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.127-005.8-07:616.24-007.272-036.12

DOI 10.17021/2020.15.4.49.56

© Э.В. Кесплери, А.Х. Ахминеева, Е.А. Полунина,
Б.Ю. Кузьмичев, О.С. Полунина, Р.А. Фалчари, 2020

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ БЕЛКА КЛОТО В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кесплери Элина Валерьевна, заместитель руководителя Мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kespleri.elina@mail.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Кузьмичев Богдан Юрьевич, ассистент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

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

Фалчари Руслан Альбертович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры перинатологии с курсом сестринского дела, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: falchary@mail.ru.

Цель представленного исследования – анализ уровня белка Клото у пациентов при хронической обструктивной болезни легких и остром инфаркте миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на группы: основная группа – пациенты с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких ($n = 60$) и группа сравнения – пациенты с хронической обструктивной болезнью легких ($n = 54$). В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица ($n = 30$). По результатам исследования выявлено, что у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких уровень белка Клото был статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у соматически здоровых лиц. Установлено, что у пациентов с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами хронической обструктивной болезни легких уровень белка Клото имеет статистически значимые различия. Самый низкий уровень изучаемого белка был зафиксирован у пациентов с бронхитическим фенотипом. При этом значение уровня белка Клото в группе пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипом было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при моноэтиологии у пациентов с соответствующими фенотипами хронической обструктивной болезни легких. Выявлено наличие взаимосвязей между уровнем белка Клото и фенотипами хронической обструктивной болезни легких у всех обследуемых пациентов, обнаружена большая сила взаимосвязей у пациентов с коморбидной патологией.

Ключевые слова: белок Клото, хроническая обструктивная болезнь легких, острый инфаркт миокарда, фенотип.

DIAGNOSTIC VALUE OF CHANGES OF KLOTHO PROTEIN LEVEL IN BLOOD AMONG PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND VARIOUS PHENOTYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kespleri Elina V. Deputy Head of the Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kespleri.elina@mail.ru.

Akhmineeva Aziza Kh., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Preventive Medicine and Healthy Lifestyle, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

Polunina Ekaterina A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Kuzmichev Bogdan Yu., Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

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.

Falchary Ruslan A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Perinatology with a course of nursing, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: falchary@mail.ru.

The research aimed to analyze Klotho protein level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute myocardial infarction with various phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. Patients included in the study were divided into groups: the main group – patients with acute myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease ($n = 60$) and the comparison group – patients with chronic obstructive pulmonary disease ($n = 54$). Somatically healthy individuals ($n = 30$) were examined as a control group. According to the results of the study, it was revealed that in patients with acute myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease, Klotho protein level was statistically lower compared to the group of patients with chronic obstructive pulmonary disease and in somatically healthy individuals. It was also found that in patients with emphysematous, chronic bronchitis and mixed phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease, Klotho protein level has statistically significant differences. The lowest level of studied protein was in patients with chronic bronchitis phenotype. Klotho protein level in the group of patients with acute myocardial infarction with emphysematous, chronic bronchitis and mixed phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease was statistically lower than in the group of patients with the chronic obstructive pulmonary disease with corresponding phenotypes. It was also revealed the presence of correlations of Klotho protein level and phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in all the examined patients, with a greater strength of correlations in patients with comorbid pathology.

Key words: Klotho protein, chronic obstructive pulmonary disease, acute myocardial infarction, phenotype.

Введение. Решению проблемы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) уже много лет уделяется большое внимание со стороны как зарубежных, так и отечественных ученых, что обусловлено ежегодным ростом показателя смертности во всем мире. По данным специалистов, в первую очередь, это обусловлено поздней обращаемостью пациентов и неуклонным ростом распространения факторов риска ХОБЛ [1, 15, 16, 17, 21].

Важным фактором, влияющим на течение и исход у пациентов с ХОБЛ, является присоединение сопутствующей патологии [6, 11, 19]. При этом наличие ХОБЛ также может являться отягощающим фактором, способствующим развитию ряда заболеваний или весомо влияющим на исход и течение сопутствующего заболевания [2, 5, 7, 12, 20]. Это связано с наличием общих причин/механизмов патогенеза и факторов риска. Наиболее частой формой коморбидной патологии, оказывающей негативное влияние на прогноз у пациентов с ХОБЛ, является острый инфаркт миокарда (ОИМ) [4, 8].

Известно, что наличие коморбидной патологии находит отражение в изменении уровня целого ряда биомаркеров, изучение которых играет важную клинико-диагностическую и прогностическую роль. Одним из таких биомаркеров является белок Клото, обладающий мощной биологической активностью [9]. Большинство исследований, доказывающих перспективность его изучения, принадлежит зарубежным авторам. Изменение уровня белка Клото отражает выраженность воспаления, оксидативного стресса, изменение состояния сосудистого эндотелия, апоптоза, именно эти процессы являются основой патогенеза как ХОБЛ, так и ОИМ [13, 18, 23]. При этом в доступной литературе не представлено исследований по изучению уровня белка Клото у пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ.

Цель: проанализировать в сравнительном аспекте уровень белка Клото при хронической обструктивной болезни легких и при остром инфаркте миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких.

Материалы и методы исследования. Были обследованы следующие группы пациентов: основная группа – больные с ОИМ на фоне ХОБЛ (n = 60), группа сравнения – пациенты с ХОБЛ (n = 54). Больные с ОИМ находились на лечении в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница», пациенты с ХОБЛ – в терапевтическом отделении ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных». Верификацию диагноза и лечение осуществляли на основе современных клинических рекомендаций [3, 10, 14, 22].

Все обследуемые пациенты были мужского пола. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Показатели	Основная группа (n = 60)	Группа сравнения (n = 54)	Уровень статистической значимости (p)
Возраст, лет	57 [51; 59]	55 [49; 59]	0,080
Длительность ХОБЛ, лет	25 [8; 28]	18,5 [3; 25]	0,001
Степень бронхообструкции по GOLD, n			
II степень (ОФВ ₁ 50–79 %)	22 (37 %)	39 (72 %)	$\chi^2 = 4,38; df = 1; p = 0,036$
III степень (ОФВ ₁ 30–49 %)	38 (63 %)	15 (28 %)	$\chi^2 = 5,42; df = 1; p = 0,019$
Длительность ИБС, лет	10 [3; 12]	-	-

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ИБС – ишемическая болезнь сердца

В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые лица г. Астрахани (n = 30), сопоставимые по возрасту с обследуемыми пациентами. Все соматически здоровые лица были мужского пола.

Тип исследования – одномоментное. Клиническое исследование одобрено региональным независимым этическим комитетом (протокол № 9 от 15.11.2018).

Уровень белка Клото (нг/мл) определяли в образцах плазмы методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» («Uscn Life Science Inc.», Китай).

Для статистической обработки результатов использовали программу – Statistica 12.0 («StatSoft», США). Данные представлены в виде медианы и процентилей (Me [5; 95]). Сравнение качественных данных осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона. При проведении межгрупповых сравнений в трех и более группах использовали критерий Краскела-Уоллиса, при выявлении статистически значимых различий для проведения апостериорных сравнений применяли критерий U Манна-Уитни.

В связи с тем, что одна из переменных являлась порядковой, для оценки интенсивности корреляционной связи использовали коэффициент корреляции тау Кендалла (τ). Уровень статистической значимости (p) составил $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты анализа уровня белка Клото в обследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Уровень белка Клото в обследуемых группах (нг/мл)

Группа соматически здоровых лиц (n = 30)	Группа сравнения (n = 54)	Основная группа (n = 60)	Уровень статистической значимости (p)
1	2	3	
0,86 [0,79; 0,98]	0,42 [0,34; 0,53]	0,3 [0,17; 0,45]	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание: Значение критерия Краскела-Уоллиса $\chi^2 = 90,37$; $df = 2$; $p < 0,0001$. Уровень статистической значимости составил $p = 0,017$

Из полученных данных видно, что как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у соматически здоровых лиц ($p < 0,001$, $p < 0,001$). При этом у пациентов с коморбидной патологией уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ХОБЛ ($p < 0,001$).

Далее была предпринята попытка проанализировать уровень белка Клото у пациентов с ХОБЛ в сравнительном аспекте с пациентами с ОИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от фенотипа ХОБЛ. Как видно из данных, представленных в таблице 3, по частоте встречаемости фенотипов ХОБЛ обследуемые группы пациентов были сопоставимы.

Таблица 3

Частота встречаемости фенотипов ХОБЛ в обследуемых группах

Фенотипы ХОБЛ	Показатели
Группа сравнения (n = 54)	
Эмфизематозный, n	15 (28 %)
Бронхитический, n	22 (41 %) $\chi^2 = 0,99$; $df = 1$; $p_2 = 0,320$
Смешанный, n	17 (31 %) $\chi^2 = 0,10$; $df = 1$; $p_2 = 0,756$ $\chi^2 = 0,47$; $df = 1$; $p_3 = 0,492$
Основная группа (n = 60)	
Эмфизематозный, n	18 (30 %) $\chi^2 = 0,04$; $df = 1$; $p_1 = 0,846$
Бронхитический, n	23 (38 %) $\chi^2 = 0,03$; $df = 1$; $p_1 = 0,863$ $\chi^2 = 0,45$; $df = 1$; $p_2 = 0,500$
Смешанный, n	19 (32 %) $\chi^2 = 0,01$; $df = 1$; $p_1 = 0,988$ $\chi^2 = 0,02$; $df = 1$; $p_2 = 0,886$ $\chi^2 = 0,28$; $df = 1$; $p_3 = 0,595$

Примечание: уровень статистической значимости p_1 – при сравнении с группой пациентов с ХОБЛ с соответствующим фенотипом; p_2 – при сравнении с пациентами с эмфизематозным фенотипом внутри группы; p_3 – при сравнении с пациентами с бронхитическим фенотипом внутри группы

Наиболее часто встречаемым фенотипом в группе пациентов с ХОБЛ и в группе пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ был бронхитический фенотип.

Как видно из таблицы 4, у пациентов с ХОБЛ со смешанным фенотипом уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с эмфизематозным фенотипом ($p = 0,002$), а у пациентов с бронхитическим фенотипом статистически значимо ниже, чем у пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами ($p < 0,001$, $p = 0,005$).

Среди пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ прослеживалась похожая тенденция – у пациентов со смешанным фенотипом уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с эмфизематозным фенотипом ($p < 0,001$), а у пациентов с бронхитическим фенотипом статистически значимо ниже, чем у пациентов с эмфизематозным и смешанным фенотипами ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

При этом у пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ХОБЛ патологией соответствующих фенотипов ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Таблица 4

Уровень белка Клото (нг/мл) в обследуемых группах в зависимости от фенотипа ХОБЛ

Фенотипы ХОБЛ	Показатели
Группа сравнения (n = 54)	
Эмфизематозный, n = 15	0,49 [0,43; 0,53]
Бронхитический, n = 22	0,36 [0,34; 0,38] $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,005$
Смешанный, n = 17	0,4 [0,35; 0,43] $p_1 = 0,002$
Основная группа (n = 60)	
Эмфизематозный, n = 18	0,39 [0,30; 0,45] $p_3 < 0,001$
Бронхитический, n = 23	0,25 [0,17; 0,3] $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
Смешанный, n = 19	0,3 [0,24; 0,36] $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$

Примечание: уровень статистической значимости p_1 – при сравнении с эмфизематозным фенотипом внутри группы; p_2 – при сравнении с пациентами со смешанным фенотипом внутри группы; p_3 – при сравнении с группой пациентов с ХОБЛ с соответствующим фенотипом. Значение критерия Краскела-Уоллиса $\chi^2 = 55,22$; $df = 5$; $p < 0,0001$, уровень статистической значимости составил $p = 0,006$

По результатам корреляционного анализа было выявлено наличие отрицательных взаимосвязей между уровнем белка Клото и фенотипами ХОБЛ (табл. 5).

Таблица 5

Значение коэффициента корреляции тау Кендалла (τ) между уровнем белка Клото и фенотипом ХОБЛ в обследуемых группах

Фенотипы ХОБЛ	Показатели
Группа сравнения (n = 54)	
Эмфизематозный, n = 15	$\tau = -0,57$, $p < 0,001$
Бронхитический, n = 22	$\tau = -0,71$, $p < 0,001$
Смешанный, n = 17	$\tau = -0,65$, $p < 0,001$
Основная группа (n = 60)	
Эмфизематозный, n = 18	$\tau = -0,63$, $p < 0,001$
Бронхитический, n = 23	$\tau = -0,80$, $p < 0,001$
Смешанный, n = 19	$\tau = -0,70$, $p < 0,001$

Примечание: p – для коэффициентов корреляции тау Кендалла (τ)

Большая сила взаимосвязей между уровнем белка Клото и фенотипом ХОБЛ как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ была выявлена среди пациентов с бронхитическим фенотипом. В группе пациентов с ОИМ на фоне ХОБЛ сила выявленных взаимосвязей между уровнем белка Клото и эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами была больше, чем у пациентов с соответствующими фенотипами в группе пациентов с ХОБЛ.

Заключение. По результатам проведенного исследования было установлено, что у пациентов с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами хронической обструктивной болезни легких, как у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при мононозонологии, так и у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких, уровень белка Клото имеет статистически значимые различия. При этом значение уровня белка Клото в группе пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с эмфизематозным, бронхитическим и смешанным фенотипами было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при мононозонологии у пациентов с соответствующими фенотипами хронической обструктивной болезни легких. Самый низкий уровень изучаемого белка в обследуемых группах пациентов был зарегистрирован у лиц с бронхитическим фенотипом. Также было выявлено наличие взаимосвязей между уровнем белка Клото и фенотипом хронической обструктивной болезни легких у всех обследуемых пациентов с большей силой взаимосвязей у пациентов с коморбидной патологией.

Список литературы

1. Авдеев, С. Н. Отмена ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, В. В. Архипов, А. С. Белевский, И. В. Лещенко, С. И. Овчаренко, Е. И. Шмелев, М. Миравитлс // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 3. – С. 334–345.
2. Айсанов, З. Р. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность / З. Р. Айсанов, А. Г. Чучалин, Е. Н. Калманова // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 8S. – С. 24–36.
3. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации. – Иркутск : Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2015. – 95 с.
4. Зафираки, В. К. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких / В. К. Зафираки, А. М. Намитоков, Е. Д. Космачева, Л. В. Шульженко, А. А. Омаров, Д. М. О. Рамазанов, И. В. Першуков // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 5. – С. 30–36.
5. Зафираки, В. К. Клинико-функциональные особенности больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В. К. Зафираки, А. М. Намитоков, Е. Д. Космачева // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2014. – Т. 15, № 6. – С. 39–45.
6. Козлов, Е. В. Особенности показателей суточного мониторирования артериального давления у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в условиях коморбидности / Е. В. Козлов, Р. А. Яскевич, О. Л. Москаленко, К. Н. Кочергина // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 4. – Р. 38–55.
7. Кудряшева, И. А. Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией / И. А. Кудряшева, Н. Е. Новикова, А. Х. Ахминеева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 134.
8. Наумов, А. В. Клинико-диагностическое значение исследования неоптерина при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, Л. В. Сароянц, О. С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 121–126.
9. Нестерова, А. А. Белок Клото – универсальный регулятор физиологических процессов в организме / А. А. Нестерова, Е. Ю. Глинка, И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т. 51, № 2. – С. 88–104.
10. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации. – Иркутск : Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2016. – 56 с.
11. Уклистая, Т. А. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т. А. Уклистая, Г. Т. Гусейнов, О. С. Полунина, Х. М. Галимзянов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2012. – № 4. – С. 53–58.
12. Уклистая, Т. А. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус и состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Т. А. Уклистая // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 61–66.

13. Buendia-Roldan, I. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities / I. Buendia-Roldan, N. Machuca, M. Mejía, M. Maldonado, A. Pardo, M. Selman // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 10801.
14. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2019. – Режим доступа : <https://goldcopd.org/archived-reports/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 03.08. 2020.
15. Larsson, K. Impact of COPD diagnosis timing on clinical and economic outcomes: the ARCTIC observational cohort study / K. Larsson, C. Janson, B. Ställberg, K. Lisspers, P. Olsson, K. Kostikas, J. B. Gruenberger, F. S. Gutzwiller, M. Uhde, L. Jorgensen, G. Johansson // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2019. – Vol. 14. – P. 995–1008.
16. Mathers, C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C. D. Mathers, D. Loncar // *PLoS Med.* – 2006. – Vol. 3, № 11. – P. e442.
17. Miravittles, M. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future // M. Miravittles, N. Roche, J. Cardoso, D. Halpin, Z. Aisanov, H. Kankaanranta, V. Kobližek, P. Śliwiński, L. Bjermer, M. Tamm, F. Blasi, C. F. Vogelmeier // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 11.
18. Olejnik, A. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases / A. Olejnik, A. Franczak, A. Krzywonos-Zawadzka, M. Kałużna-Oleksy, I. Bil-Lula // *Biomed Res. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 5171945.
19. Portegies, M. L. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke. The Rotterdam study / M. L. Portegies, L. Lahousse, G. F. Joos, A. Hofman, P. J. Koudstaal, B. H. Stricker, G. G. Brusselle, M. A. Ikram // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193, № 3. – P. 251–258.
20. Prokofieva, T. V. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease / T. V. Prokofieva, K. Yu. Kuzmichev, E. A. Lipnitskaya // *Modern Science.* – 2017. – № 4–2. – P. 93–95.
21. Rabe, K. F. Chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Rabe, H. Watz // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10082. – P. 1931–1940.
22. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, B. R. Chaitman, J. J. Bax, D. A. Morrow, H. D. White, ESC Scientific Document Group // *European Heart Journal.* – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 237–269.
23. Yuko, K. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease / K. Yuko, K. Hiroshi, I. Naoki, T. Yoshihiro, W. Tetsuya, A. Kazuhisa, H. Kazuto // *Lung.* – 2016. – Vol. 194, № 3. – P. 345–351.

References

1. Avdeev S. N., Aysanov Z. R., Arkhipov V. V., Belevskiy A. S., Leshchenko I. V., Ovcharenko S. I., Shmelev E. I., Miravittles M. Otmena ingyalyatsionnykh glyukokortikosteroidov u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya [Pulmonologiya]*, 2019, vol. 29, no. 3, pp. 334–345. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-334-345.
2. Aysanov Z. R., Chuchalin A. G., Kalmanova E. N. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh i serdechno-sosudistaya komorbidnost' [Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity]. *Kardiologiya [Kardiologiya]*, 2019, vol. 59, no. 8S, pp. 24–36.
3. Diagnostika i lechenie bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom bez pod"ema segmenta ST elektrokardiogrammy: klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without elevation of the ST segment electrocardiograms: clinical recommendations]. Irkutsk: Ministerstvo zdравookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, Obshchestvo spetsialistov po neotlozhnoy kardiologii [Irkutsk: Ministry of Health of the Russian Federation, Society of Specialists in Emergency Cardiology], 2015, 95 p.
4. Zafiraki V. K., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D., Shul'zhenko L. V., Omarov A. A., Ramazanov D. M. O., Pershukov I. V. Izmenenie klinicheskoy kartiny ostrogo koronarnogo sindroma pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'i legkikh [Changing Clinical Presentation of Acute Coronary Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Kardiologiya [Kardiologiya]*, 2016, vol. 56, no. 5, pp. 30–36.
5. Zafiraki V. K., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D. Kliniko-funktsional'nye osobennosti bol'nykh s ostrym infarktomyokarda v sochetanii s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Clinical and functional features of patients with acute myocardial infarction combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Byulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolvaniya [The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases]*, 2014, vol. 15, no. 6, pp. 39–45.
6. Kozlov E. V., Yaskevich R. A., Moskalenko O. L., Kochergina K. N. Osobennosti pokazateley sutochnogo monitorirovaniya arterial'nogo davleniya u muzhchin s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh v usloviyakh komorbidnosti [Features of indicators of daily monitoring of arterial pressure in men with chronic obstructive pulmonary disease in the context of comorbidity]. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 2019, vol. 11, no 4. pp. 38–55.

7. Kudryasheva I. A., Novikova N. E., Akhmineeva A. Kh. Mikrososudistaya reaktivnost' pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s serdechno-sosudistoy patologiyey [Microvascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular disease]. *Sovremennyye problem nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2013, no. 3, pp. 134.
8. Naumov A. V., Prokofeva T. V., Saroyants L. V., Polunina O. S. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya neopterin pri infarkte miokarda na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Clinical-diagnostic value of the study of neopterin in myocardial infarction on the background of chronic obstructive pulmonary disease]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin], 2018 vol. 25, no. 2, pp. 121–126.
9. Nesterova A. A., Glinka E. Yu., Tyurenkov I. N., Perfilova V. N. Belok Klotho – universal'nyy regulyator fiziologicheskikh protsessov v organizme [Protein Klotho – universal regulator of physiological processes in the organism]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Achievements of physiological sciences], 2020, vol. 51, no. 2, pp. 88–104.
10. Ostryy infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy: klinicheskie rekomendatsii [Acute myocardial infarction with the elevation of the ST segment electrocardiograms: clinical recommendations]. *Irkutsk: Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, Obshchestvo spetsialistov po neotlozhnoy kardiologii* [Irkutsk: Ministry of Health of the Russian Federation, Society of Specialists in Emergency Cardiology], 2016, 56 p.
11. Uklistaya T. A. Subklinicheskoe vospalenie, antioksidantnyy status i sostoyanie vegetativnoy regulyatsii serdechnogo ritma u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh v sochetanii s ishemichekoy boleznyu serdtsa [Subclinical inflammation, antioxidant status, vegetative regulation of heart rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary of heart disease]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Journal of new medical technologies], 2016, vol. 23, no. 2, pp. 61–66.
12. Uklistaya T. A., Guseynov G. T., Polunina O. S., Galimzyanov Kh. M. Vliyanie polimorfizma gena katalazy na razvitiye serdechno-sosudistoy patologii pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The influence of catalaza gene polymorphism on the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov* [Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia], 2012, no. 4, pp. 53–58.
13. Buendia-Roldan I., Machuca N., Mejía M., Maldonado M., Pardo A., Selman M. Lower levels of α -Klotho in serum are associated with decreased lung function in individuals with interstitial lung abnormalities. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 10801.
14. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2019. Available at: <https://goldcopd.org/archived-reports/> (accessed 3 August 2020).
15. Larsson K., Janson C., Ställberg B., Lisspers K., Olsson P., Kostikas K., Gruenberger J. B., Gutzwiller F. S., Uhde M., Jorgensen L., Johansson G. Impact of COPD diagnosis timing on clinical and economic outcomes: the ARC-TIC observational cohort study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2019, vol. 14, pp. 995–1008.
16. Mathers, C. D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*, 2006, vol. 3, no. 11, pp. e442.
17. Miravittles M., Roche N., Cardoso J., Halpin D., Aisanov Z., Kankaanranta H., Koblížek V., Śliwiński P., Bjermer L., Tamm M., Blasi F., Vogelmeier C. F. Chronic obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future. *Respir Res*, 2018, vol. 19, no. 1, pp. 11.
18. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kałużna-Oleksy M., Bil-Lula I. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases. *Biomed Res. Int.*, 2018, vol. 2018, pp. 1–17.
19. Portegies M. L., Lahousse L., Joos G. F., Hofman A., Koudstaal P. J., Stricker B. H., Brusselle G. G., Ikram M. A. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of stroke. The Rotterdam study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 193, no. 3, pp. 251–258.
20. Prokofieva T. V., Kuzmichev K. Yu., Lipnitskaya E. A. The opportunities of the test with arterial occlusion in estimation of functional reserves of the microvasculature in patients with chronic obstructive lung disease. *Modern Science*, 2017, no. 4–2, pp. 93–95.
21. Rabe, K. F., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2017, vol. 389, no. 10082, pp. 1931–1940.
22. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D., ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*, 2019, vol. 40, no. 3, pp. 237–269.
23. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 2016, vol. 194, no. 3, pp. 345–351.

УДК 616.9–036.22:579.842.16
DOI 10.17021/2020.15.4.57.66
© Е.Е. Круглов, М.А. Макарова,
Ю.В. Мякишева, А.В. Жестков, 2020

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГРУППИРОВКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI*, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Круглов Егор Евгеньевич, ассистент кафедры общей и молекулярной биологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171, тел.: 8-937-213-19-14, e-mail: krugegr@rambler.ru.

Макарова Мария Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кишечных инфекций, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия, 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел.: 8 (812) 233-20-92, e-mail: makmaria@mail.ru.

Мякишева Юлия Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общей и молекулярной биологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171, тел.: +7 (846) 337-59-39, e-mail: krugegr@rambler.ru.

Жестков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

Изучено состояние антибиотикорезистентности на фенотипическом уровне, рассмотрены молекулярно-генетические механизмы, обуславливающие устойчивость к антибиотикам бета-лактамазного ряда в филогенетических группах штаммов *Escherichia coli*. Практическая часть исследования предполагала накопление музея культур, состоящего из 87 штаммов *Escherichia coli*. Эти штаммы были выделены из биоптатов слизистой оболочки толстого кишечника 46 пациентов с язвенным колитом, находившихся на лечении или амбулаторном обследовании в 2016–2020 гг. в клиниках Самарского государственного медицинского университета. В соответствии с общепринятыми методиками была оценена активность спектра антибактериальных препаратов, представленных в Национальных клинических рекомендациях. С использованием методов полимеразной цепной реакции проведена индикация генов бета-лактамазы расширенного спектра, произведено разделение на филогенетические группы, описаны авторские программные и патентные решения.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, детерминанты патогенности, антибиотикорезистентность, гены бета-лактамазы расширенного спектра, филогенетические группы, язвенный колит.

PHYLOGENETIC GROUPING AND GENETIC PREDICTORS OF BETA-LACTAMASE ACTIVITY OF *ESCHERICHIA COLI* STRAINS ISOLATED FROM ULCERATIVE COLITIS PATIENTS

Kruglov Egor E., Assistant, Samara State Medical University, 171 Artsybushevskaya St., Samara, 443001, Russia, tel.: 8-937-213-19-14., e-mail: krugegr@rambler.ru.

Makarova Mariya A., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Saint-Petersburg Pasteur Institute, 14 Mira, St. Petersburg, Russia, tel: 8 (812) 233-20-92, 197101, e-mail: makmaria@mail.ru.

Myakisheva Yuliya V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Samara State Medical University, 171 Artsybushevskaya St., Samara, 443001, Russia, tel: +7 (846) 337-59-39, e-mail: krugegr@rambler.ru.

Zhestkov Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

The state of antibiotic resistance at the phenotypic level has been studied, molecular genetic mechanisms leading to resistance to beta-lactam antibiotics in phylogenetic groups of *Escherichia coli* strains have been considered.

The practical part of the study involved the accumulation of a culture museum consisting of 87 strains of *Escherichia coli*. These strains were isolated from biopsies of the large intestine mucosa of 46 patients with ulcerative colitis who were under treatment or outpatient examination in 2016–2020 at the clinics of Samara State Medical University. According to conventional techniques, the activity of the spectrum of antibacterial drugs presented in the National Clinical Guidelines was evaluated. Using polymerase chain reaction methods, extended-spectrum beta-lactamase genes were indicated, phylogenetic groups were separated, author's software and patent solutions were described.

Key words: *Escherichia coli*, pathogenicity determinants, antibiotic resistance, extended-spectrum beta-lactamase genes, phylogenetic groups, ulcerative colitis.

Введение. Применение молекулярно-генетических методов при микробиологических исследованиях, расследовании эпидемических вспышек прочно вошло в практику лабораторной службы. Согласно современным данным популяции штаммов *Escherichia coli* подразделяются не только по антигенному составу, но и по филогенетическому родству, анализ которого позволяет судить о фенотипических свойствах. Анализ эволюционного сродства позволил подтвердить эпидемиологические гипотезы о приверженности определенного фило типа к локусу выделения, что было доказано в исследованиях O. Clermont с соавторами (2015) [10]. Исследователи показали применимость классификации по филогенетическим группам с разделением на подгруппы при поиске источника инфекции [8], изучении связи штаммов, циркулирующих в организме животных и человека [12], а также возможность прогноза биохимической активности штаммов [24, 25].

Современные исследования, направленные на изучение бактериальных патогенов, все чаще охватывают сферу неинфекционных заболеваний с неуточненной этиологией. Воспалительные заболевания кишечника (в частности их главные представители – язвенный колит и болезнь Крона) являются часто рецидивирующими заболеваниями, этиология и патогенез которых до конца не объяснены [7, 11, 14].

Опираясь на данные систематических обзоров, учитывающих более 260 исследовательских источников по всему миру, можно условно представить диапазон распространенности язвенного колита, который составляет от 2,4 до 298,5 случаев на 100 тысяч населения с тенденцией к росту заболеваемости [19, 25]. Язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание, поражающее дистальные отделы толстой кишки, возникающее в основном у молодых лиц в возрасте 15–30 лет, однако после 60 лет отмечается риск повышения уровня заболеваемости [19, 23]. Определенный интерес у ученых вызывает вопрос о роли микробиома человека в патогенезе данного заболевания. В литературе имеются противоречивые сведения об изменении качественного состава микробиоты, о чем свидетельствуют результаты 16S рПНК – метагеномного секвенирования [15, 28].

Исследователи говорят и о вероятной роли в поддержании воспалительного процесса при болезни Крона адгезивно-инвазивных штаммов *Escherichia coli* [13, 26]. Прослеживается взаимосвязь между активностью воспаления и преимущественным филогенетическим составом просветного микробиома, заключающаяся в преобладании штаммов В₁ и В₂ подгрупп, изолированных из биоптатов пациентов [11, 14].

Доля публикаций, отражающих этиологическую роль *Escherichia coli*, представлена в существенно меньшем количестве [5, 19, 27], однако имеются сведения об улучшении состоянии пациентов при применении терапевтического воздействия, направленного на эрадикацию данных штаммов [20, 21]. В исследованиях, посвященных изучению филогенетического состава штаммов *Escherichia coli*, отмечается преобладание штаммов В₂ и D филогенетических подгрупп, которые выделяли у пациентов с язвенным колитом [9, 12]. Отмечается, что штаммы А и В₁ выделяются реже, однако именно они ответственны за носительство антибиотикорезистентных свойств [6, 16].

Указанные факты подтверждают необходимость подробного изучения свойств отдельных представителей микробиоты человека. Детальное исследование региональных особенностей микробиоты, поиск штаммов с новыми свойствами позволят существенно дополнить имеющийся пул данных, обогатить эпидемиологические сведения, оказать помощь клиницистам в решении лечебно-профилактических задач.

Предпринята попытка охарактеризовать некоторые генетические свойства представителя семейства *Enterobacteriaceae* – штамма *Escherichia coli*, выделенного из биоптатов дна язв слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с язвенным колитом. Основные задачи, поставленные в исследовании, были решены посредством накопления музея культур *Escherichia coli*, изолированных со дна язвенного дефекта у пациентов с язвенным колитом, группировки штаммов по филогенетическому признаку, определения наличия фенотипической устойчивости к антибактериальным препаратам,

а также индикации генов, кодирующих ферменты – бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС, Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)).

Цель: охарактеризовать филогенетический состав, представленность механизмов резистентности с учетом активности на фенотипическом уровне к антибактериальным химиопрепаратам штаммов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом, проживающих в Самарской области.

Материалы и методы исследования. Дизайн работы был утвержден на заседании комитета по биоэтике при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 179 от 11.11.2016 г.). Исследование проводили на базе эндоскопического отделения, отделения госпитальной хирургии, микробиологического отдела клинико-диагностической лаборатории клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, лаборатории кишечных инфекций ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. При выявлении пациентов с язвенным колитом для учета состояния здоровья клинической группы использовали «Программу самоконтроля пациентов с нарушением функции ЖКТ» (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2017663421 от 09.02.2018 г. – далее ПрЭВМ).

В проспективном исследовании приняли участие 46 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом «язвенный колит», средний возраст которых составил $44,2 \pm 12,6$ года. Все участвовавшие в работе пациенты подписали информированное согласие.

Период проведения исследования: с сентября 2016 г. по март 2020 г. Критерии включения: пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 72 лет включительно, подписавшие добровольное информированное согласие; отсутствие в лечении антицитокиновой терапии. Критерии исключения: возраст меньше 18 лет или больше 79 лет; наличие системной аутоиммунной патологии или онкологических заболеваний; психосоматические заболевания, препятствующие проведению исследования, беременность или кормление грудью, хронические специфические инфекции – туберкулез, ВИЧ-инфекция и др., отказ от сотрудничества и несоблюдение медицинских назначений.

Взятие биопсийного материала проводили в рамках стандартного эндоскопического исследования до начала лечения. Выделение микроорганизмов реализовали стандартными методами, идентификацию осуществляли с использованием MALDI-ToF масс-спектрометра («Bruker», Германия). Фенотипические биохимические свойства изучали при помощи ENTEROtest 24N («MIKROLATEST», «Erga Lachema», Чехия). Было изолировано 87 штаммов *Escherichia coli*. Принадлежность к филогенетическим группам определяли по генам: *chuA*, *yjaA*, *TspE4.C2* в 2 % агарозном геле с добавлением 6 мкл бромистого этидия с электрофоретической детекцией (использовались реагенты ЗАО «Евроген», Россия), методический подход выбран согласно методике О. Cletmont и соавторов (2000, 2013) [8, 9]. Спектр искомых генов, кодирующих наличие бета-лактамаз, определяли набором реагентов (ЗАО «Евроген», Россия). У штаммов определяли наличие генов, кодирующих бета-лактамазы классов: *CTX-M1*, *CTX-M2*, *CTX-M8*, *CTX-M9*, *CTX-M25*, *TEM*, *OXA*, *SHV*, а также плазмидопосредованные гены класса *AmpC* (*FOX*, *MIR-IT*, *ACT-1*, *ACC*, *DHA*, *CIT*, *MOX*). ДНК выделяли в соответствии с МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности», а также методике, описанной D. Iqanrou с соавторами (2015) [17]. Полимеразную цепную реакцию проводили в мультиплексном формате с последующей электрофоретической детекцией [9].

Чувствительность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона, инкубировали в термостате 24 часа при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2018 г., а также с руководством Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам «EUCAST 2018» (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2013 («Microsoft», США), а также Statistica 12.6 («StatSoft», Россия). Критической величиной уровня значимости считали 0,001. При расчете возраста пациентов применяли среднеквадратичное отклонение.

Для хранения, агрегации, статистической обработки данных, полученных в ходе настоящего исследования, был создан ряд программных продуктов. Полученные компьютерные приложения являются эргономичным инструментом при выполнении научно-исследовательской работы, а также

в повседневной практике врача-бактериолога в лаборатории. Программное обеспечение создано с учетом специфики комплексных исследований, в том числе использующих данные геномных разработок. Простота использования, возможность работы через любой интернет-браузер дает возможность сопрягать различные персональные места, а также результаты, получаемые в разных лабораториях, но относящихся к одному центру и требующих агрегации в одном месте. Приложения для персонального компьютера «Программа для сбора и хранения данных микробиологических анализов «Протеус 2016» (ПрЭВМ № 2016613887 от 11.04.2016 г.), Программа для сбора и обработки данных о результатах лабораторных анализов «Ауреус 2017» (ПрЭВМ № 2017662511 от 09.11.2017 г.), «Сборно-аналитическая система «Энтерус» (ПрЭВМ № 2019611524 от 29.01.2019 г.) являются доступным продуктом, позволяющим оперативно изменять набор параметров при введении, а также адаптировать систему фильтров, структурирующих данные.

Результаты исследования и их обсуждение. Выявлено, что 52,9 % штаммов *Escherichia coli* (46 из 87) обладали полирезистентными свойствами. Данное фенотипическое состояние микробиоты характеризуется отсутствием чувствительности к трем и более классам антимикробных химиопрепаратов. Динамика устойчивости была охарактеризована к 6 группам препаратов и 4 отдельным представителям, которые отмечены в таблице 1 под рубрикой «Другие антимикробные препараты».

Таблица 1

Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом, проживающих в Самарской области, n (%)

Название антимикробного препарата	Диаметр зоны ингибиции роста, мм			Количество антибиотика в диске, мкг	Чувствительные штаммы	Резистентные штаммы
	Чувствительные штаммы (S ≥)	Резистентные штаммы (R <)	Скрининг			
Пенициллины						
Ампициллин	14	14	–	10	23 (26,44 %)	64 (73,56 %)
Амоксициллин/клавуланат	19	19	–	20–10	56 (64,37 %)	31 (35,63 %)
Цефалоспорины						
Цефтазидим	22	19	–	30	63 (72,41 %)	24 (27,59 %)
Цефотаксим	20	17	–	5	59 (67,82 %)	28 (32,18 %)
Цефипим	27	24	–	30	59 (67,82 %)	28 (32,18 %)
Карбапенемы						
Меропенем	-	–	–	10	87 (100 %)	–
Фторхинолоны						
Ципрофлоксацин	25	22	–	5	63 (72,41 %)	24 (27,59 %)
Пефлоксацин	-	–	24	5	58 (66,67 %)	29 (33,33 %)
Тетрациклины						
Тетрациклин	19	19	–	30	17 (19,54 %)	70 (80,46 %)
Другие антимикробные препараты						
Хлорамфеникол	17	17	–	30	56 (64,37 %)	31 (35,63 %)
Нитрофурантоин	15	15	–	100	76 (87,36 %)	11 (12,64 %)
Триметоприм/сульфаметоксазол	14	11	–	25	44 (50,57 %)	43 (49,43 %)
Фосфомицин	24	24	–	200	68 (78,16 %)	19 (21,84 %)
Аминогликозиды						
Гентамицин	17	17	–	10	47 (54,02 %)	40 (45,98 %)
Тобрамицин	17	17	–	10	47 (54,02 %)	40 (45,98 %)
Амикацин	18	18	–	30	83 (95,40 %)	4 (4,60 %)

Примечание: Перечень тестируемых препаратов, критерии задержки зон роста приведены в соответствии с EUCAST версия 10.0 от 20.01.2020 г.; чувствительность к амоксициллину/клавуланату интерпретирована согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2018-03)

За исключением амикацина и меропенема, у которых доля резистентных штаммов была минимальна (4,60 %) или отсутствовала вовсе, во всех других классах препаратов отмечали значительный уровень устойчивых штаммов, варьирующий от 12,64 до 78,16 %. В рамках исследования был проведен скрининг на чувствительность к пефлоксацину – фенотипический тест, отражающий тенденции

к развитию резистентности в классе фторхинолоны, определяющий возможные предпосылки к закреплению устойчивости к другим препаратам класса.

Наличие в эксперименте резистентности у трети исследованных штаммов к ципрофлоксацину свидетельствует о низкой эффективности данного антибиотика при назначении пациенту. Действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с язвенным колитом предписывают возможность применения ципрофлоксацина для профилактики септических осложнений, что ставит вопрос о необходимости применения теста на чувствительность при использовании препаратов данной группы. Вопрос о необходимости проведения фенотипического тестирования на определение активности антибактериальных средств поднят в исследовании О.Е. Давыдовой с соавторами (2018) [1]. Учитывая значительный уровень резистентности к препаратам цефалоспоринов II, III и IV поколений, представленный в таблице 1, следует провести молекулярно-генетическую индикацию механизмов, циркулирующих в популяции штаммов *Escherichia coli*, находящихся в зоне язвенного дефекта.

Препараты группы цефалоспоринов и фторхинолонов включены в клинические рекомендации по лечению пациентов с язвенным колитом [2] и рекомендованы для лечения группы пациентов с течением средней и тяжелой степени. Возможность передачи генов, кодирующих факторы резистентности внутри популяций *Escherichia coli* требует поиска антибактериальных препаратов, к которым бактерии чувствительны на фенотипическом уровне и к которым отсутствуют гены антибиотикорезистентности в резистоме. Данная группа препаратов может быть включена в клинические формуляры в конкретной медицинской организации.

При анализе результатов молекулярно-генетического исследования генов, кодирующих белки, относящиеся к классу БЛРС, а также групп генов, определяющих филогенетическое происхождение была проведена группировка результатов, которая представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Характеристика филогенетических групп
и потенциала бета-лактамазной активности штаммов *Escherichia coli*,
изолированных от пациентов с язвенным колитом, проживающих в Самарской области, n (%)**

Филогенетические подгруппы	Гены, кодирующие классы БЛРС					Всего штаммов
	OXA	TEM	SHV	CTX-M ₁	CTX-M ₉	
A ₀	1 (50 %)	–	1 (50 %)	–	–	(2,29 %)2
A ₁	4 (9,52 %)	15 (35,71 %)	14 (33,33 %)	1 (2,38 %)	–	42 (48,28 %)
B ₁	1 (9,10 %)	5 (45,45 %)	7 (63,64 %)	(9) (81,82 %)	–	11 (12,64 %)
B _{2,3}	1 (12,5 %)	–	–	–	–	8 (9,19 %)
D ₁	–	1 (33,33 %)	–	1 (33,33 %)	–	3 (3,45 %)
D ₂	6 (28,57 %)	4 (19,05 %)	(3) (14,29 %)	11 (52,38 %)	3 (14,29 %)	21 (24,14 %)
Общая частота встречаемости генов	13 (14,94 %)	25 (28,74 %)	25 (28,74 %)	22 (25,29 %)	3 (3,45 %)	87 (100 %)

Характеристика филогенетических групп включала в себя разделение пула штаммов на 4 основные группы, с выделением подгрупп. У штаммов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом, не отмечалось наличия генов, кодирующих БЛРС класса AmpC, которые часто характеризуются как ведущий фактор развития устойчивости к антибактериальным препаратам [18, 22, 28].

Согласно сведениям таблицы 2, в реализации устойчивости к антибактериальным препаратам, содержащим в химической структуре β-лактаманное кольцо, доминируют гены bla_{TEM} и bla_{SHV}-лактамаз, продукты которых имеют предпосылки к ингибированию защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат) и фактически выражаются в фенотип у 35,63 % штаммов.

Резистом популяции дополнялся генами bla_{CTX-M1}, а также генами оксациллиназ – bla_{OXA}, в единичных экземплярах имелись детерминанты лактамаз класса bla_{CTX-M9}. Штаммы *Escherichia coli*, выделяемые из биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, характеризуются как представители комменсального микробиома, однако распространенность механизмов устойчивости в некоторых подгруппах отмечена более чем у 50 % штаммов, что продемонстрировано в таблице 2.

Сопряжение филогенетической группы (подгруппы) и распространенности генов, регулирующих выработку ферментов БЛРС, показывает, что B-группа имела низкую представленность в популяции, однако наличие практически полного спектра изученных механизмов устойчивости было выявлено в B₁-подгруппе, наряду с отсутствием в B_{2,3}-подгруппе значимого содержания механизмов устойчивости. Опираясь на литературные сведения [17, 19], можно охарактеризовать данную группу как экстраинтестинальную. С характерным единичным случаем встречаемости механизма резистентности в B_{2,3}-подгруппе может совпадать и высокий уровень содержания факторов патогенности

в отношении мочевыделительной системы, что требует дополнительного исследования.

Самая многочисленная А-группа была представлена в основном штаммами А₁-подгруппы, которую можно описать как генетически полиморфную, содержащую эволюционно более ранние механизмы развития устойчивости – TEM, OXA, SHV на фоне отсутствия ферментов класса CTX-M. Это может характеризовать популяцию как комменсальную, а также часто встречающуюся с мобильным резистомом пищевого происхождения (мясные продукты) и госпитальной среды [3, 4, 12].

Реализация экспрессии генов устойчивости к антибактериальным препаратам в D-группе происходит в большей степени за счет D₂-подгруппы, которая преимущественно обладает внекишечными свойствами, однако и по отношению к тканям кишечника может проявлять метаболическую активность. Содержание более чем у половины штаммов *Escherichia coli* бета-лактамазы класса CTX-M₁ может свидетельствовать об активном нарастании в популяции механизмов резистентности и выходе штаммов данной подгруппы на лидирующие позиции в своей микробиологической группе.

Индикация механизмов развития устойчивости к антибиотикам бета-лактаманного ряда по филогенетическим группам (подгруппам), наряду с оценкой фенотипической активности, выявляет групповые особенности штаммов, позволяет прогнозировать активность по отношению к антибиотикам даже при наличии чувствительности *in vitro*. Совместное использование молекулярно-генетических и фенотипических тестов дает возможность доказательно корректировать эмпирическую терапию. Подтверждение потенциальных внекишечных свойств штаммов D₂, B_{2,3}-подгрупп, а также сродство штаммов А₁-подгруппы штаммов *Escherichia coli* к кишечному эпителию требует описания носительства генов, ответственных за утилизацию Fe²⁺-ионов. Выявление молекулярно-генетических детерминант, кодирующих белки адгезины и инвазины, предопределяет потенциал микроорганизма к поражению клеток мочевыделительной системы.

При использовании биопсийного материала для микробиологических исследований встает вопрос о необходимости доставки, сохранения и пробоподготовки согласно требованиям нормативной документации. Для удовлетворения всех необходимых параметров авторским коллективом была предложена полезная модель, выполненная в виде пластикового двухконтурного контейнера с завинчивающейся крышкой, позволяющего проводить этап гомогенизации непосредственно в транспортировочной таре, а также повышающего уровень условий сохранности материала и биологической безопасности при транспортировке и хранении (получен патент на полезную модель «Контейнер для транспортировки в изотермических условиях и гомогенизации биопсийного материала для микробиологических исследований» № 176704 RU от 25.01.2018 г.).

Результаты исследования штаммов, полученных непосредственно из участка, прилежащего к воспалительному дефекту – дну язвы, выделенных в рамках стандартного эндоскопического исследования, позволяют точнее охарактеризовать локус патологического процесса. Такое исследование на биоматериале и микробиоте пациентов, проживающих в Самарской области, проведено впервые. Оно позволяет наметить основные методические точки отсчета для дальнейшей работы по выявлению детерминант патогенности и слежению за геномными особенностями микробиоты по поводу развития лекарственной устойчивости.

Выводы.

1. Накопленная коллекция штаммов *Escherichia coli*, выделенных из язвенных дефектов слизистой оболочки толстого кишечника у пациентов с язвенным колитом, позволяет охарактеризовать филогенетический состав, фенотипическую активность по отношению к рекомендуемому спектру антибактериальных препаратов.

2. Генетический состав бета-лактамаз расширенного спектра, наблюдаемый у штаммов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом, проживающих в Самарской области, характеризуется полиморфизмом и представлен преимущественно TEM, SHV и CTX-M₁ классами.

3. Устойчивость к антибактериальным препаратам у штаммов *Escherichia coli* в основном представлена в классах пенициллинов (амоксциллин/клавуланат – 35,63 %), цефалоспоринов – III (цефотаксим – 32,18 %, цефтазидим – 27,59 %) и IV (цефипим – 32,18 %) поколений, фторхинолонов (ципрофлоксацин – 27,59 %, пефлоксацин – 33,33 %).

4. Филогенетический состав имеет полиморфную картину и преимущественно представлен штаммами А₁-подгруппы, имеющей набор генов бета-лактамаз расширенного спектра и занимающей в структуре лидирующее место – 48,28 % штаммов. Определенного внимания требует D₂-подгруппа (24,14 % штаммов), имеющая полный набор изучаемых генов, кодирующих ферменты БЛРС классов OXA, TEM, SHV, а также подклассов CTX-M₁ и CTX-M₉.

5. При проведении лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с язвенным колитом биопсийный материал язвенного дефекта следует направлять в микробиологическую лабораторию для идентификации микроорганизмов, находящихся в зоне изъязвления, определения антибиотико-чувствительности облигатной микробиоты, имеющей возможность вовлечения в инфекционный процесс, а также для сохранения штаммов в случае необходимости индикации их механизмов резистентности.

Список литературы

1. Давыдова, О. Е. Тактика ведения пациентов с язвенным колитом с учетом микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки / О. Е. Давыдова, П. С. Андреев, С. Е. Каторкин, А. В. Лямин, И. В. Киселева, С. А. Быстров, Л. А. Личман // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2018. – Т. 26, №1. – С. 59–69.
2. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых и больных язвенным колитом / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Д. И. Абдулганиева, Р. А. Абдулхаков, О. П. Алексеева, С. И. Ачкасов, А. Ю. Барановский, Е. А. Белоусова, О. В. Головенко, Е. Г. Григорьев, Н. В. Костенко, Т. Л. Лапина, И. В. Маев, А. И. Москалев, А. А. Низов, Н. Н. Николаева, М. Ф. Осипенко, В. В. Павленко, А. И. Парфенов, Е. А. Полуэктова, В. Г. Румянцев, В. М. Тимербулатов, А. С. Тертычный, А. В. Ткачев, А. С. Трухманов, А. Л. Халиф, Д. А. Хубезов, Е. Ю. Чашкова, О. С. Шифрин, О. Б. Щукина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 1. – С. 48–65.
3. Каторкин, С. Е. Комплексная характеристика клинических, патоморфологических, микробиологических особенностей язвенного колита / С. Е. Каторкин, А. В. Жестков, Г. Н. Суворова, Ю. В. Мякишева, А. В. Лямин, П. С. Андреев, О. Е. Давыдова // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 10. – С. 68–71.
4. Суворова, Г. Н. Гистологическая картина и микробный пейзаж при язвенном колите / Г. Н. Суворова, Ю. В. Мякишева, С. Е. Каторкин, П. С. Андреев, О. Е. Давыдова, А. В. Лямин, П. А. Сухачев // Вестник новых медицинских технологий – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 170–175.
5. Barrios-Villa, E. Comparative genomics of a subset of Adherent/Invasive Escherichia coli strains isolated from individuals without inflammatory bowel disease / E. Barrios-Villa, C. F. Martínez de la Peña, P. Lozano-Zarain, M. A. Cevallos, C. Torres, A. G. Torres, R. D. C. Rocha-Gracia // Genomics. – Vol. 112, № 2 – 2020. – P. 1813–1820.
6. Bukato, O. Proteomic dataset : Profiling of membrane fraction of Escherichia coli isolated from Crohn's disease patients after adhesion and invasion experiments / O. Bukato, O. Pobeguts, D. Rakitina, J. Baikova, I. Butenko, A. Silantsev, G. Fisunov, V. Govorun // Data in Brief. – 2019. – Vol. 27. – Article 104417. doi: 10.1016/j.dib.2019.104417.
7. Chiu, C. C. Etiologies of community-onset urinary tract infections requiring hospitalization and antimicrobial susceptibilities of causative microorganisms / C. C. Chiu, T. C. Lin, R. X. Wu, Y. S. Yang, P. J. Hsiao, Y. Lee, J. C. Lin, F. Y. Chang // Journal of Microbiology, Immunology, and Infection. – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 879–885. doi: 10.1016/j.jmii.2016.08.008.
8. Clermont, O. Rapid and simple determination of the Escherichia coli phylogenetic group / O. Clermont, S. Bonacorsi, E. Bingen // Applied and environmental microbiology. – 2000 – Vol. 66, № 10. – P. 4555–4558. doi: 10.1128/aem.66.10.4555-4558.2000.
9. Clermont, O. The Clermont Escherichia coli phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylo-groups / O. Clermont, J. K. Christenson, E. Denamur, D. M. Gordon // Environmental Microbiology Reports. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 58–65.
10. Clermont, O. Guide to the various phylogenetic classification schemes for Escherichia coli and the correspondence among schemes / O. Clermont, D. Gordon, E. Denamur // Microbiology. – 2015. – Vol. 161, № 5. – P. 980–988.
11. Costa, R. F. A. Characterization of mucosa-associated Escherichia coli strains isolated from Crohn's disease patients in Brazil / R. F. A. Costa, M. L. A. Ferrari, M. Bringer, A. Darfeuille-Michaud, F. S. Martins, N. Barnich // BMC Microbiology. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 178. doi: 10.1186/s12866-020-01856-x.
12. Coura, F. M. Phylogenetic Group Determination of Escherichia coli Isolated from Animals Samples / F. M. Coura, S. de Araújo Diniz, M. X. Silva, J. M. S. Mussi, S. M. Barbosa, A. P. Lage, M. B. Heinemann // The Scientific World Journal – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 258424, 4 pages. doi: 10.1155/2015/258424.
13. da Silva Santos, A. C. Escherichia coli from Crohn's disease patient displays virulence features of enteroinvasive (EIEC), enterohemorrhagic (EHEC), and enteroaggregative (EAEC) pathotypes / A. C. da Silva Santos, F. Gomes Romeiro, L. Yukie Sasaki, J. Rodrigues // Gut Pathog. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 2. doi: 10.1186/s13099-015-0050-8.
14. De la Fuente, M. Escherichia coli isolates from inflammatory bowel diseases patients survive in macrophages and activate NLRP3 inflammasome / M. De la Fuente, L. Franchi, D. Araya, D. Diaz-Jimenez, M. Olivares, M. Alvarez-Lobos, D. Golenbock, M. J. Gonzalez, F. Lopez-Kostner, R. Quera, G. Nunez, R. Vidal, M. A. Hermoso // International journal of medical microbiology. – 2014. – Vol. 304, № 3–4. – P. 384–392. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.01.002.

15. Galazzo, G. Fecal microbiota dynamics and its relation with disease course in Crohn's disease / G. Galazzo, D. I. Tedjo, D. S. J. Wintjens, P. H. M. Savelkoul, Ad. A. M. Masclee, A. G. L. Bodelier, M. J. Pierik, D. M. A. E. Jonkers, J. Penders // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2019. – Vol. 13, № 10. – P. 1273–1282. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz049.
16. Glassner, K. L. The microbiome and inflammatory bowel disease / K. L. Glassner, B. P. Abraham, E. M. M. Quigley // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 145, № 1. – P. 16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.
17. Iranpour, D. Phylogenetic groups of *Escherichia coli* strains from patients with urinary tract infection in Iran based on the new Clermont phylotyping method / D. Iranpour, M. Hassanpour, H. Ansari, S. Tajbakhsh, G. Khamisipour, A. Najafi // *Biomed Research International* – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 846219. doi: 10.1155/2015/846219.
18. Jameel, N. U. Multidrug resistant AmpC β -lactamase producing *Escherichia coli* isolated from a paediatric hospital / N. U. Jameel, H. Ejaz, A. Zafar, H. Amin // *Pakistan journal of medical sciences*. – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 181–184. doi: 10.12669/pjms.301.4045.
19. Jensen, S. R. Distinct inflammatory and cytopathic characteristics of *Escherichia coli* isolates from inflammatory bowel disease patients / S. R. Jensen, H. C. Mirsepasi-Lauridsen, A. H. Thyssen, J. Brynskov, K. A. Kroghfelt, A. M. Petersen, A. E. Pedersen, S. Brix // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2015. – Vol. 305, № 8. – P. 925–936.
20. Lane, E. R. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights / E. R. Lane, T. L. Zisman, D. L. Suskind // *Journal of inflammation research* – 2017. – Vol. 2017, № 10. – P. 63–73.
21. Ledder, O. Antibiotics in inflammatory bowel diseases: do we know what we're doing / O. Ledder // *Translational pediatrics*. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 42–55. doi: 10.21037/tp.2018.11.02.
22. Mir, R. A. Identification and Characterization of Cefotaxime Resistant Bacteria in Beef Cattle / R. A. Mir, T. A. Weppelmann, J. A. Johnson, D. Archer, J. G. Jr. Morris, K. C. Jeong // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 9. – e0163279. doi: 10.1371/journal.pone.0163279.
23. Molodecky, N. A. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review / N. A. Molodecky, I. S. Soon, D. M. Rabi, A. G. William, M. Ferris, G. Chernoff, E. I. Benchimol, R. Panaccione, S. Ghosh, H. W. Barkema, G. G. Kaplan // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142, № 1. – p. 46–54. e42.
24. Reid, C. J. Porcine commensal *Escherichia coli*: A reservoir for class 1 integrons associated with IS26 / C. J. Reid, E. R. Wyrsh, P. R. Chowdhury, T. Zingali, M. Liu, A. E. Darling, T. A. Chapman, S. P. Djordjevic // *Microbial genomics*. – 2017. – Vol. 3, № 12. – Article ID e000143. – 13 pages. doi:10.1099/mgen.0.000143.
25. Sarowska, J. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: Recent reports / J. Sarowska, B. Futoma-Koloch, A. Jama-Kmieciak, M. Frej-Madrzak, M. Ksiazczyk, G. Bugla-Ploskonska, I. Choroszy-Krol // *Gut Pathogens*. – 2019. – Vol. 11, № 10. doi: 10.1186/s13099-019-0290-0
26. Sasaki, M. Invasive *Escherichia coli* are a feature of Crohn's disease / M. Sasaki, S. V. Sitaraman, B. A. Babbin, P. Gerner-Smidt, E. M. Ribot, N. Garrett, J. A. Alpern, A. Akyildiz, A. L. Theiss, A. Nusrat, J. A. Klapproth // *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. – 2007. – Vol. 87, № 10. – P. 1042–1054. doi: 10.1038/labinvest.3700661.
27. Theede, K. Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis / K. Theede, S. Holck, P. Ibsen, T. Kallemose, I. Nordgaard-Lassen, A. M. Nielsen // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 1042–1048. doi: 10.1097/MIB.0000000000000736.
28. Tyakht, A. V. Rural and urban microbiota: To be or not to be? / A. V. Tyakht, D. G. Alexeev, A. S. Popenko, E. S. Kostryukova, V. M. Govorun // *Gut Microbes*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 351–356.

References

1. Davydova O. E., Andreev P. S., Katorkin S. E., Lyamin A. V., Kiseleva I. V., Bystrov S. A., Lichman L. A. Taktika vedeniya patsientov s yazvennym kolitom s uchetom mikrobiologicheskogo issledovaniya bioptatov stenki tolstoy kishki [Tactics of management of patients with ulcerative colitis, taking into account microbiological examination of biopsies of the colon wall]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova], 2018. vol. 26, no. 1. pp. 59–69.
2. Ivashkin V. T., Shelygin Y. A., Abdulganieva D. I., Abdulkhakov R. A., Alekseeva O. P., Achkasov S. I., Baranovskiy A. Yu., Belousova E. A., Golovenko O. V., Grigor'ev E. G., Kostenko N. V., Lapina T. L., Maev I. V., Moskalev A. I., Nizov A. A., Nikolaeva N. N., Osipenko M. F., Pavlenko V. V., Parfenov A. I., Poluektova E. A., Rummyantsev V. G., Timerbulatov V. M., Tertychnyy A. S., Tkachev A. V., Trukhmanov A. S., Khalif A. L., Khubezov D. A., Chashkova E. Yu., Shifrin O. S., Shchukina O. B. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh i bol'nykh yazvennym kolitom [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adults and patients with ulcerative colitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2015, no. 1, pp. 48–65.

3. Katorkin S. E., Zhestkov A. V., Suvorova G. N., Myakisheva Yu. V., Lyamin A. V., Andreev P. S., Davydova O. E. Kompleksnaya kharakteristika klinicheskikh, patomorfologicheskikh, mikrobiologicheskikh osobennostey yazvennogo kolita [Complex characteristics of clinical, pathomorphological, microbiological features of ulcerative colitis]. *Voenno-meditsinskiy zhurnal* [Military Medical Journal], 2019, vol. 340, no. 10, pp. 68–71.
4. Suvorova G. N., Myakisheva Yu. V., Katorkin S. E., Andreev P. S., Davydova O. E., Lyamin A. V., Sukhachev P. A. Gistologicheskaya kartina i mikrobnyy peyzazh pri yazvennom kolite [Histological picture and microbial landscape in ulcerative colitis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Journal of New Medical Technologies], 2018, vol. 25, no. 4, pp. 170–175.
5. Barrios-Villa E., Martínez de la Peña C. F., Lozano-Zaraín P., Cevallos M. A., Torres C., Torres A. G., Rocha-Gracia R. D. C. Comparative genomics of a subset of Adherent/Invasive *Escherichia coli* strains isolated from individuals without inflammatory bowel disease. *Genomics*, 2020, vol. 112, no. 2, pp. 1813–1820.
6. Bukato O., Pobeguts O., Rakitina D., Baikova J., Butenko I., Silantyev A., Fisunov G., Govorun V. Proteomic dataset: Profiling of membrane fraction of *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients after adhesion and invasion experiments. *Data in Brief*, 2019, vol. 27, Article 104417. doi: 10.1016/j.dib.2019.104417.
7. Chiu C. C., Lin T. C., Wu R. X., Yang Y. S., Hsiao P. J., Lee Y., Lin J. C., Chang F. Y. Etiologies of community-onset urinary tract infections requiring hospitalization and antimicrobial susceptibilities of causative microorganisms. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 2017, vol. 50, no. 6, pp. 879–885. doi: 10.1016/j.jmii.2016.08.008.
8. Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Applied and environmental microbiology*, 2000, vol. 66, no. 10, pp. 4555–4558. doi: 10.1128/aem.66.10.4555-4558.2000.
9. Clermont O., Christenson J. K., Denamur E., Gordon D. M. The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylo-groups. *Environmental Microbiology Reports*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 58–65.
10. Clermont O., Gordon D., Denamur E. Guide to the various phylogenetic classification schemes for *Escherichia coli* and the correspondence among schemes. *Microbiology*, 2015, vol. 161, no. 5, pp. 980–988.
11. Costa R. F. A., Ferrari M. L. A., Bringer M., Darfeuille-Michaud A., Martins F. S., Barnich N. Characterization of mucosa-associated *Escherichia coli* strains isolated from Crohn's disease patients in Brazil. *BMC Microbiology*, 2020, vol. 20, no. 1, p. 178. doi: 10.1186/s12866-020-01856-x.
12. Coura F. M., de Araujo Diniz S., Silva M. X., Mussi J. M. S., Barbosa S. M., Lage A. P., Heinemann M. B. Phylogenetic Group Determination of *Escherichia coli* Isolated from Animals Samples. *The Scientific World Journal*, 2015, vol. 2015, Article ID 258424, 4 pages. doi: 10.1155/2015/258424.
13. da Silva Santos A. C., Gomes Romeiro F., Yukie Sasaki L., Rodrigues J. *Escherichia coli* from Crohn's disease patient displays virulence features of enteroinvasive (EIEC), enterohemorrhagic (EHEC), and enteroaggregative (EAEC) pathotypes. *Gut Pathog.*, 2015, vol. 7, no. 1, p. 2. doi: 10.1186/s13099-015-0050-8.
14. De la Fuente M., Franchi L., Araya D., Diaz-Jimenez D., Olivares M., Alvarez-Lobos M., Golenbock D., Gonzalez M. J., Lopez-Kostner F., Quera R., Nunez G., Vidal R., Hermoso M. A. *Escherichia coli* isolates from inflammatory bowel diseases patients survive in macrophages and activate NLRP3 inflammasome. *International journal of medical microbiology*, 2014, vol. 304, no. 3–4, pp. 384–392. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.01.002.
15. Galazzo G., Tedjo D. I., Wintjens D. S. J., Savelkoul P. H. M., Masclee Ad. A. M., Bodelier A. G. L., Pierik M. J., Jonkers D. M. A. E., Penders J. Fecal microbiota dynamics and its relation with disease course in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2019, vol. 13, no. 10, pp. 1273–1282. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz049.
16. Glassner K. L., Abraham B. P., Quigley E. M. M. The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, vol. 145, no. 1, pp. 16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.
17. Iranpour D., Hassanpour M., Ansari H., Tajbakhsh S., Khamisipour G., Najafi A. Phylogenetic groups of *Escherichia coli* strains from patients with urinary tract infection in Iran based on the new Clermont phylotyping method. *Biomed Research International*, 2015, vol. 2015, Article ID 846219. doi: 10.1155/2015/846219.
18. Jameel N. U., Ejaz H., Zafar A., Amin H. Multidrug resistant AmpC β -lactamase producing *Escherichia coli* isolated from a paediatric hospital. *Pakistan journal of medical sciences*, 2014, vol. 30, no. 1, pp. 181–184. doi: 10.12669/pjms.301.4045.
19. Jensen S. R., Mirsepasi-Lauridsen H. C., Thysen A. H., Brynskov J., Krogfelt K. A., Petersen A. M., Pedersen A. E., Brix S. Distinct inflammatory and cytopathic characteristics of *Escherichia coli* isolates from inflammatory bowel disease patients. *International Journal of Medical Microbiology*, 2015, vol. 305, no. 8, pp. 925–936.
20. Lane E. R., Zisman T. L., Suskind D. L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *Journal of inflammation research*, 2017, vol. 2017, no. 10, pp. 63–73.
21. Ledder, O. Antibiotics in inflammatory bowel diseases: do we know what we're doing. *Translational pediatrics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 42–55. doi: 10.21037/tp.2018.11.02.
22. Mir R. A., Weppelmann T. A., Johnson J. A., Archer D., Morris J. G. Jr., Jeong K. C. Identification and Characterization of Cefotaxime Resistant Bacteria in Beef Cattle. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 9, p. e0163279. doi: 10.1371/journal.pone.0163279.

23. Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M., William A. G., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H. W., Kaplan G. G. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, no. 1, pp. 46–54. e42.
24. Reid, C. J., Wyrsh E. R., Chowdhury P. R., Zingali T., Liu M., Darling A. E., Chapman T. A., Djordjevic S. P. Porcine commensal *Escherichia coli*: A reservoir for class 1 integrons associated with IS26. *Microbial genomics*, 2017, vol. 3, no. 12, Article ID e000143, 13 pages. doi:10.1099/mgen.0.000143.
25. Sarowska J., Futoma-Koloch B., Jama-Kmiecik A., Frej-Madrzak M., Ksiaczzyk M., Bugla-Ploskonska G., Choroszy-Krol I. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: Recent reports. *Gut. Pathogens*, 2019, vol. 11, no. 10. doi: 10.1186/s13099-019-0290-0.
26. Sasaki M., Sitaraman S. V., Babbitt B. A., Gerner-Smidt P., Ribot E. M., Garrett N., Alpern J. A., Akyildiz A., Theiss A. L., Nusrat A., Klapproth J. A. Invasive *Escherichia coli* are a feature of Crohn's disease. *Laboratory investigation: a journal of technical methods and pathology*, 2007, vol. 87, no. 10, pp. 1042–1054. doi: 10.1038/labinvest.3700661.
27. Theede K., Holck S., Ibsen P., Kallemose T., Nordgaard-Lassen I., Nielsen A. M. Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2016, vol. 22, no. 5, pp. 1042–1048. doi: 10.1097/MIB.0000000000000736.
28. Tyakht A. V., Alexeev D. G., Popenko A. S., Kostryukova E. S., Govorun V. M. Rural and urban microbiota: To be or not to be? *Gut Microbes*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 351–356.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616.61-018.2-007.17-07-053.2

DOI 10.17021/2020.15.4.66.72

© А.Н. Обухова, О.В. Халецкая, Е.Н. Вилкова, 2020

ЗНАЧЕНИЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ДИАГНОСТИКЕ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Обухова Анна Николаевна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: (831) 465-66-72, e-mail: obukhovaanna@mail.ru.

Халецкая Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, тел.: (831) 465-66-72, e-mail: ovh14@mail.ru.

Вилкова Елена Николаевна, врач-педиатр, ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Россия, 603081, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 76, тел.: (831) 465-60-93, e-mail: hnvilkova@gmail.com.

Обследовано 100 пациентов детского возраста от 2 до 9 лет с диагнозом «оксалатная нефропатия» (основная группа пациентов). Контрольную группу составили 100 детей указанного возраста с нормальной мочевой экскрецией оксалатов. У всех пациентов проанализированы фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани с целью определения характера и частоты ее проявлений в сравниваемых группах.

В результате исследования выявлено, что внешние признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани достоверно чаще встречаются у детей с гипероксалурией ($p = 0,002$). Установлены прямые корреляционные связи балла тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани с уровнем оксалурии ($r_{xy} = 0,545$; $p < 0,001$). Исходя из этого выявление фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей должно способствовать ранней диагностике нарушения оксалатного обмена и тем самым предотвращать прогрессирование обменных нарушений.

Ключевые слова: оксалатная нефропатия, гипероксалурия, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дети.

SIGNIFICANCE OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN THE DIAGNOSIS OF OXALATE NEPHROPATHY IN CHILDREN

Obukhova Anna N., Post-graduate student, Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia, tel.: (8831) 465-66-72, e-mail: obukhovaanna@mail.ru.

Khaletskaya Olga V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia, tel.: (8831) 465-66-72, e-mail: ovh14@mail.ru.

Vilkova Elena N., Pediatrician, Children's City Clinical Hospital № 1, 76 Avenue Gagarina, Nizhny Novgorod, 603081, Russia, tel.: (8831) 465-60-93, e-mail: hnvilkova@gmail.com.

100 children aged 2 to 9 years with a diagnosis of oxalate nephropathy (the main group of patients) were examined. The control group consisted of 100 children of the same age with normal urinary excretion of oxalates. All children included in the study were analyzed for phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia to determine the nature and frequency of its manifestations in the compared groups of children. The study revealed that external signs of undifferentiated connective tissue dysplasia are significantly more common in children with hyperoxaluria ($p = 0,002$). Direct correlations were established between the severity score of undifferentiated connective tissue dysplasia and the level of oxaluria ($r_{xy} = 0,545$; $p < 0,001$). Based on this the identification of phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia in children should contribute to the early diagnosis of disorders of oxalate metabolism and thereby prevent the progression of metabolic disorders.

Key words: *oxalate nephropathy, hyperoxaluria, undifferentiated connective tissue dysplasia, children.*

Введение. Обменная (дисметаболическая) нефропатия – группа заболеваний с различной этиологией и патогенезом, характеризующаяся интерстициальным процессом с поражением канальцев почек вследствие нарушения обмена веществ [14]. Лидирующее место занимает обменная нефропатия с оксалатной кристаллурией, обусловленная нарушением обмена щавелевой кислоты (до 70 % в структуре кристаллурии), показатель заболеваемости которой составляет 32 на 1000 детского населения [5, 19].

Персистирующая кристаллурия может приводить к развитию мочекаменной болезни, возникновению тубулоинтерстициального нефрита с переходом в хроническую болезнь почек [10, 12]. Учитывая высокую распространенность данного состояния в детском возрасте, а также потенциальную опасность для здоровья детей, необходимым является раннее выявление оксалатной нефропатии с целью предупреждения ее прогрессирования.

Установлено, что манифестации нарушения оксалатного обмена способствуют алиментарные факторы (избыточное поступление оксалата с пищей), деструкция мембранных фосфолипидов почечной ткани вследствие ишемии почек, воздействия бактериальных фосфолипаз и мембранотоксических соединений, а также тканевые факторы, к которым относят гистологические аномалии развития мочевых путей, характерные для соединительнотканного дизэмбриогенеза [11, 13, 15].

Проблеме недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) как фоновому состоянию для многих заболеваний, влияющему на их течение и прогноз, в настоящее время уделяется большое внимание [2, 7, 9].

Под термином «дисплазия соединительной ткани» понимается гетерогенная группа заболеваний многофакторной природы, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани [2].

Известно, что НДСТ, характеризующаяся нарушением развития ее элементов в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводит к морфофункциональным нарушениям органов и систем органов, в том числе мочевыделительной системы [17, 18, 20].

Принимая во внимание общие патогенетические моменты в формировании оксалатной нефропатии и НДСТ, видится возможной ранняя диагностика нарушения оксалатного обмена на основе наличия у пациентов признаков дисплазии соединительной ткани.

Цель: проанализировать характер и частоту встречаемости недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с оксалатной нефропатией.

Материалы и методы исследования. В исследование включены дети в возрасте от 2 до 9 лет ($n = 100$, из них 79 девочек, 21 мальчик) с установленным диагнозом «оксалатная нефропатия» (МКБ-10: N39.8). Больные находились на лечении в педиатрическом отделении № 12 ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1» г. Нижнего Новгорода, они составили основную группу пациентов. Средний уровень оксалурии среди них составил 24,8 (20,95–29,55) мг/сут.

В группу контроля вошли дети в возрасте от 2 до 9 лет, в анализах мочи которых гипероксалурия отсутствовала ($n = 100$, из них 84 девочки, 16 мальчиков). Средний уровень оксалурии в данной группе составил 12,8 (10,55–15,2) мг/сут.

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола № 7 от 08.05.2020 г.). От родителей всех детей, включенных в исследование, было получено письменное согласие на участие.

Критерием исключения из исследования для обеих групп пациентов явились врожденные аномалии мочевыделительной системы, требующие хирургической коррекции, а также наличие у детей аутоиммунных и онкологических заболеваний, генетических и хромосомных нарушений.

В процессе исследования проанализирован анамнез (в том числе наследственный) у всех больных, изучены результаты их клинико-лабораторного и инструментального обследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, эхокардиография). Особое внимание уделено уровню оксалурии по данным биохимического анализа суточной мочи с помощью энзиматического метода.

Верификацию НДСТ у детей осуществляли на основании выявления 6 и более малых фенотипических и/или 3 и более висцеральных признаков недостаточности соединительной ткани по данным состояния внутренних органов [2, 7, 8].

Определение малых фенотипических признаков НДСТ проводили путем выявления 38 внешних стигм дизэмбриогенеза, характерных для соединительнотканной дисплазии. Для установления степени тяжести НДСТ использовали балльную шкалу значимости отдельных фенотипических признаков НДСТ [1]. При первой степени тяжести НДСТ (вариант нормы) сумма баллов не превышала 12. Умеренная степень тяжести НДСТ соответствовала диапазону от 13 до 23 баллов. При выраженной степени тяжести НДСТ сумма баллов составляла 24 и более.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v. 23.0. («IBM», США), Microsoft Excel 2007 («Microsoft», США). Определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (25-й (Q1) и 75-й (Q3) процентиля). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

При проверке выборки на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. По результатам оценки отличное от нормального распределение считали при уровне $p < 0,05$.

Для оценки статистической значимости разницы показателей оксалурии в зависимости от степени выраженности НДСТ применяли критерий Краскела-Уоллиса ($p < 0,05$).

Учитывая то, что распределение в совокупностях является отличным от нормального, для выявления связи между количественными данными (балл НДСТ и уровень оксалурии) использовали корреляционный анализ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана.

При оценке качественных показателей применяли описательную статистику, включающую в себя число наблюдений (n), вычисление абсолютных и относительных (усл. %) частот (вероятностей) признака.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что у детей с гипероксалурией фенотипические проявления НДСТ встречаются достоверно чаще по сравнению с детьми без нарушения оксалатного обмена ($p = 0,002$). Признаки соединительнотканной дисплазии были обнаружены у 88 пациентов основной группы, в то время как в контрольной группе – у 49 человек.

Статистически значимые различия были получены по следующим признакам НДСТ: голубые склеры ($p = 0,001$), широкое переносье ($p = 0,001$), оттопыренные уши ($p = 0,001$), приросшие мочки ($p = 0,001$), кожа как «замша» ($p = 0,002$), нежная кожа ($p = 0,001$), выраженный венозный рисунок кожи ($p = 0,001$), пигментные пятна ($p = 0,001$), выраженная гипермобильность суставов ($p = 0,038$), легкое вдавление на груди (р = 0,001), легкое возникновение гематом ($p = 0,003$), слабость мышц живота ($p = 0,029$), расширенные капилляры кожи ($p = 0,001$). Частота встречаемости и структура отдельных фенотипических признаков НДСТ среди пациентов сравниваемых групп представлена в таблице 1.

В структуре висцеральных проявлений НДСТ у пациентов с оксалатной нефропатией наиболее часто встречались малые аномалии развития сердца (пролапс митрального и трикуспидального клапанов, эктопическое крепление хорд к створкам митрального клапана, диагональные трабекулы в левом желудочке, открытое овальное окно) – у 14 % детей; деформация желчного пузыря – у 73 % детей; патология зрения (миопия, дальнозоркость, косоглазие, астигматизм) – у 21 % пациентов. Со стороны мочевыделительной системы признаки НДСТ включали в себя пиелоектазию (4 %), удвоение чашечно-лоханочной системы (3 %), нефроптоз (3 %), пузырно-мочеточниковый рефлюкс (5 %).

Структура и частота встречаемости отдельных фенотипических признаков НДСТ среди пациентов сравниваемых групп

Признак	Основная группа (n = 88), абс. (усл. %)	Группа контроля (n=49), абс. (усл. %)	Значимость различий, p
Гипертелоризм глаз	7 (7,9)	1 (2,1)	0,301
Голубые склеры	65 (73,8)	13 (26,5)	0,001
Широкое переносье	67 (76,1)	13 (26,5)	0,001
Оттопыренные уши	49 (55,6)	9 (18,4)	0,001
Приросшие мочки	68 (77,3)	19 (38,7)	0,001
Асимметрия носовой перегородки	14 (15,9)	10 (20,4)	0,668
Бледность кожи	58 (65,9)	29 (59,2)	0,549
Повышенная растяжимость кожи	16 (18,2)	5 (10,2)	0,320
Кожа как «замша»	37 (42,1)	7 (14,3)	0,002
Нежная кожа	80 (70,4)	24 (48,9)	0,001
Выраженный венозный рисунок кожи	69 (78,4)	10 (20,4)	0,001
Пигментные пятна	80 (90,9)	30 (61,2)	0,001
Выраженная гипермобильность суставов	16 (18,2)	2 (4,1)	0,038
Легкое вдавление на груди	62 (70,5)	19 (38,7)	0,001
Сколиоз	19 (21,6)	8 (16,3)	0,604
Астеническое телосложение	45 (51,1)	20 (40,8)	0,327
Легкое возникновение гематом	46 (52,3)	12 (24,5)	0,003
Слабость мышц живота	49 (55,7)	17 (34,7)	0,029
Плоскостопие	51 (57,9)	22 (44,9)	0,197
Натоптыши	17 (19,3)	3 (6,1)	0,065
Наличие рубчиков на коже	35 (39,7)	20 (40,8)	0,950
Расширенные капилляры кожи	60 (68,2)	18 (36,7)	0,001

Примечание: n – число детей в группе; абс. – абсолютная частота встречаемости признака; усл. % – относительная частота (вероятность) встречаемости признака

При оценке тяжести НДСТ в группах обследованных детей установлено, что у пациентов с гипероксалурией доминировала выраженная степень НДСТ (62,5 %). В контрольной группе пациентов преобладала умеренная тяжесть проявления НДСТ (71,4 %). Тяжелая степень дисплазии соединительной ткани статистически значимо превалировала среди больных с нарушением оксалатного обмена по сравнению с пациентами контрольной группы (p = 0,001). У пациентов из группы контроля достоверно чаще отсутствовали фенотипические признаки НДСТ (табл. 2).

Таблица 2

Частота и степень тяжести НДСТ у пациентов сравниваемых групп

Степень выраженности НДСТ	Группы пациентов		Значимость различий, p
	Основная группа (n = 100), абс. (усл. %)	Группа контроля (n = 100) абс. (усл. %)	
Выраженная	55 (62,5)	14 (28,6)	0,001
Умеренная	33 (37,5)	35 (71,4)	0,881
Вариант нормы	12	51	0,001

Примечание: n – число детей в группе; абс. – абсолютная частота встречаемости признака; усл. % – относительная частота (вероятность) встречаемости признака

При анализе уровня оксалурии в зависимости от выраженности проявлений НДСТ получены статистически значимые различия (p = 0,001). Установлено, что уровень оксалурии у пациентов с тяжелой степенью НДСТ достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием фенотипических признаков НДСТ (p = 0,001) и у пациентов с НДСТ умеренной степени выраженности (p = 0,024) (табл. 3). Кроме того, были установлены статистически значимые прямые корреляционные связи балла тяжести НДСТ и уровня оксалурии ($r_{xy} = 0,545$; $p < 0,001$). Выявленная связь имела заметную тесноту по шкале Чеддока.

Коморбидность гипероксалурии и дисплазии соединительной ткани может объясняться общими патогенетическими механизмами в развитии данных состояний. Известно, что разрушение фосфолипидов клеточных мембран любой этиологии приводит к высвобождению аминокислоты серина, которая служит источником образования глицина. Метаболизируясь через гликолат-глиоксилат, данные вещества приводят к образованию конечного продукта – щавелевой кислоты (оксалата) [3].

Уровень оксалурии в зависимости от степени тяжести НДСТ

Показатель суточной экскреции оксалатов		Степень выраженности НДСТ		Значимость различий, р
		Вариант нормы	Умеренная	
Уровень оксалурии, мг/сутки	Ме	13,6	17,3	0,02
	Q1–Q3	11,5–17,3	13,0–25,4	
		Вариант нормы	Выраженная	0,001
Уровень оксалурии, мг/сутки	Ме	13,6	22,1	
	Q1–Q3	11,5–17,3	17,4–27,6	
		Умеренная	Выраженная	0,024
Уровень оксалурии, мг/сутки	Ме	17,3	22,1	
	Q1–Q3	13,0–25,4	17,4–27,6	

Учитывая высокую частоту встречаемости НДСТ у детей с оксалатной нефропатией можно предположить, что одним из факторов, приводящих к нарушению оксалатного обмена, служит соединительнотканная дисплазия почек, проявляющаяся аномалией их тканевой структуры. Кроме того, дефекты межклеточного вещества соединительной ткани (коллагена, фибриллина) обуславливают повышенную ранимость сосудов, что приводит к развитию характерного для нефропатии мочевого синдрома [4, 16, 17]. В связи с этим гипероксалурия в основной группе пациентов имеет полиэтиологический характер и обусловлена как метаболическими нарушениями, так и деструкцией соединительной ткани и клеточных мембран.

Известно, что нестабильность цитомембранканальцевого эпителия почек может носить семейный характер [6]. Это подтверждается данными об отягощенном семейном анамнезе по заболеваниям органов мочевыделительной системы у 80 из 100 пациентов основной группы с оксалатной нефропатией. В структуре нефрологических заболеваний родственников пробандов наиболее часто встречались хронический цистит – 60 % (n = 48) и хронический пиелонефрит – 40 % (n = 32). У родственников 4 пациентов присутствовала хроническая болезнь почек. Мочекаменная болезнь отягощала наследственный анамнез у 47,5 % (n = 38) детей.

Что касается пациентов группы контроля с нормальной мочевой экскрецией оксалатов, то семейный анамнез по заболеваниям мочевыделительной системы был отягощен у 47 детей. Из них мочекаменная болезнь присутствовала в семьях у 42,5 % (n = 20) пациентов, хронический цистит – у 27,6 % (n = 13), хронический пиелонефрит – у 42,5 % (n = 20), хроническая болезнь почек – в семьях 3 пациентов.

Таким образом, формирование у детей оксалатной нефропатии на фоне отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям мочевыделительной системы у большинства пациентов может свидетельствовать о генетической детерминированности данного заболевания.

Выводы.

1. Оксалатная нефропатия у детей в большинстве случаев протекает на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Фенотипические проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани достоверно чаще встречаются и более выражены у пациентов с гипероксалурией, чем среди пациентов, не имеющих нарушений оксалатного обмена (p = 0,002).

2. В группе детей с выраженной степенью недифференцированной дисплазии соединительной ткани уровень оксалурии достоверно выше, чем среди детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани умеренной степени тяжести (p=0,024) и вариантом нормы (p = 0,001).

3. Обнаружение внешних признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей должно способствовать раннему выявлению гипероксалурии и тем самым предотвращать прогрессирование патологического процесса в почках.

Список литературы

1. Аббакумова, Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: методические рекомендации / Л. Н. Аббакумова. — СПб. : СПб ГПМА, 2006. – 36 с.
2. Аббакумова, Л. Н. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации / Л. Н. Аббакумова, В. Г. Арсентьев, С. Ф. Гнусаев, И. И. Иванова, Т. И. Кадурина, Е. Л. Трисветова, В. В. Чемоданов, М. Л. Чухловина // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 5–39.
3. Аверьянова, Н. И. Нарушения обмена щавелевой кислоты у детей / Н. И. Аверьянова, Л. Г. Балужева, Н. В. Иванова, Т. И. Рудакина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 174–179.

4. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н. Б. Репина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – № 4. – С. 164–172.
5. Длин, В. В. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией / В. В. Длин, И. М. Османов // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2013. – № 42 (4). – С. 8–17.
6. Длин, В. В. Дисметаболические нефропатии у детей / В. В. Длин, М. С. Игнатова, И. М. Османов, Э. А. Юрьева, С. Л. Морозов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 5. – С. 36–44.
7. Иванова, И. И. Сравнительная характеристика методов диагностики дисплазии соединительной ткани у детей / И. И. Иванова, И. И. Макарова, С. Ф. Гнусаев, Н. Ю. Коваль, А. А. Иванова // Экология человека. – 2016. – №3. – С. 24–29.
8. Кадурина, Т. И. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения / Т. И. Кадурина, С. Ф. Гнусаев, Л. Н. Аббакумова, И. Л. Алимова, Н. С. Антонова, Ю. С. Апенченко, В. Г. Арсентьев, А. Н. Дакуко, И. И. Иванова, И. Л. Иванова, А. В. Копцева, Е. Е. Краснова, Е. Г. Кудинова, Л. В. Кузнецова, А. М. Мамбетова, В. В. Мурга, О. В. Плотникова, А. В. Сертакова, Н. Н. Смирнова, Е. Е. Статовская, В. В. Суменко, А. Н. Узунова, О. Ю. Фадеева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 1–40.
9. Крыганова, Т. А. Частота аномалий органов мочевой системы и функциональное состояние почек в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани у детей / Т. А. Крыганова, В. В. Длин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 81–86.
10. Попова, Е. В. Факторы риска и маркеры развития тубулоинтерстициального нефрита у детей с оксалатно-кальциевой кристаллурией / Е. В. Попова, Е. Б. Храмова, К. А. Лебедева, Т. Д. Журавлева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 25–31.
11. Смирнова, И. С. Факторы риска развития вторичной оксалурии у детей / И. С. Смирнова, О. А. Игнатова // Экология человека. – 2009. – № 11. – С. 57–62.
12. Степаненко, В. М. Клинико-лабораторная характеристика обменной нефропатии у детей / В. М. Степаненко // Курортная медицина. – 2017. – № 3. – С. 150–157.
13. Халецкая, О. В. Анализ факторов риска развития обменных нефропатий в раннем детском возрасте / О. В. Халецкая, Е. В. Туш, А. Н. Обухова // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 54, № 3. – С. 74–78.
14. Эрман, М. В. Нефрология детского возраста : руководство для врачей / М. В. Эрман. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 683 с.
15. Юрьева, Э. А. Дизметаболические нефропатии у детей / Э. А. Юрьева, С. Л. Морозов // Практика педиатра. – 2017. – № 4. – С. 34–38.
16. Юрьева, Э. А. Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани / Э. А. Юрьева, В. В. Длин, Е. С. Воздвиженская, В. С. Сухоруков, А. Н. Семьякина, М. Н. Харабадзе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 71–76.
17. Bonnans, C. Remodelling the extracellular matrix in development and disease / C. Bonnans, J. Chou, Z. Werb // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 786–801. doi.org/10.1038/nrm3904.
18. Pozzi, A. The nature and biology of basement membranes / A. Pozzi, P. D. Yurchenco, R. V. Iozzo // Matrix Biol. – 2017. – Vol. 57. – P. 1–11. doi.org/10.1016/j.matbio.2016.12.009.
19. Tekgül, S. Guidelines on Paediatric Urology / S. Tekgül, H. S. Dogan, E. Erdem, P. Hoebeke, R. Kocvara, J. M. Nijman, C. Radmayr, M.S. Silay, R. Stein, S. Undre. – European Society for Paediatric Urology. – 2015. – 130 p.
20. Theocharis, A. D. Extracellular matrix structure / A. D. Theocharis, S. S. Skandalis, C. Gialeli, N. K. Karamanos // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2016. – Vol. 97. – P. 4–27. doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001.

References

1. Abbakumova L. N. Klinicheskiye formy displazii soyedinitel'noy tkani u detey: metodicheskiye rekomendatsii [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children: guidelines]. Saint Petersburg, SPb GPMA Publishing House, 2006, 36 p.
2. Abbakumova L. N., Arsent'yev V. G., Gnusayev S. F., Ivanova I. I., Kadurina T. I., Trisvetova Ye. L., Chemodanov V. V., Chukhlovina M. L. Nasledstvennyye i mnogofaktornyye narusheniya soyedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. Rossiyskiye rekomendatsii [Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. The diagnostic algorithms. Management tactics. Russian recommendations]. Pediatr [Pediatrician], 2016, vol. 7, no. 2, pp. 5–39.
3. Aver'yanova N. I., Baluyeva L. G., Ivanova N. V., Rudavina T. I. Narusheniya obmena shchavelevoy kisloty u detey [Disorders of oxalic acid metabolism in children]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education], 2015, no. 3, pp. 174–179.
4. Ben Salkha M., Repina N. B. Klinicheskaya diagnostika nedifferentsirovannoy displazii soyedinitel'noy tkani [Clinical diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia]. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [Russian medical and biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov], 2016, no. 4, pp. 164–172.

5. Dlin V. V., Osmanov I. M. Dismetabolicheskaya nefropatiya s oksalatno-kal'tsiyevoy kristalluriyey [Dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria]. *Effektivnaya farmakologiya [Effective pharmacology]*, 2013, vol. 42, no. 4, pp. 8–17.
6. Dlin V. V., Ignatova M. S., Osmanov I. M., Yur'yeva E. A., Morozov S. L. Dismetabolicheskiye nefropatii u detey [Dysmetabolic nephropathies in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2012, vol. 57, no. 5, pp. 36–44.
7. Ivanova I. I., Makarova I. I., Gnusayev S. F., Koval' N. Yu., Ivanova A. A. Sravnitel'naya kharakteristika metodov diagnostiki displazii soyedinitel'noy tkani u detey [Comparative characteristics of methods for diagnosing connective tissue dysplasia in children]. *Ekologiya cheloveka [Human ecology]*, 2016, no. 3, pp. 24–29.
8. Kadurina T. I., Gnusayev S. F., Abbakumova L. N., Alimova I. L., Antonova N. S., Apenchenko Yu. S., Arsent'yev V. G., Dakuko A. N., Ivanova I. I., Ivanova I. L., Koptseva A. V., Krasnova Ye. Ye., Kudina Ye. G., Kuznetsova L. V., Mambetova A. M., Murga V. V., Plotnikova O. V., Sertakova A. V., Smirnova N. N., Statovskaya Ye. Ye., Sumenko V. V., Uzunova A. N., Fadeyeva O. Yu. Nasledstvennyye i mnogofaktornyye narusheniya soyedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki, taktika vedeniya [Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms and management tactics]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics. Log them. G.N. Speransky]*, 2014, vol. 93, no. 5, pp. 1–40.
9. Kryganova T. A., Dlin V. V. Chastota anomalii organov mochevoy sistemy i funktsional'noye sostoyaniye pochek v zavisimosti ot stepeni vyrazhennosti displazii soyedinitel'noy tkani u detey [The frequency of abnormalities of the urinary system and the functional state of the kidneys, depending on the severity of connective tissue dysplasia in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2016, no. 3, pp. 81–86.
10. Popova E. V., Khramova Ye. B., Lebedeva K. A., Zhuravleva T. D. Faktory riska i markery razvitiya tubulointerstitsial'nogo nefrita u detey s oksalatno-kal'tsiyevoy kristalluriyey [Risk factors and markers of tubulointerstitial nephritis in children with calcium oxalate crystalluria]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2017, vol. 62, no. 4, pp. 25–31.
11. Smirnova I. S., Ignatova O. A. Faktory riska razvitiya vtorichnoy oksalurii u detey [Risk factors of secondary oxaluria progress in children]. *Ekologiya cheloveka [Human ecology]*, 2009, no. 11, pp. 57–62.
12. Stepanenko V. M. Kliniko-laboratornaya kharakteristika obmennoy nefropatii u detey [Clinical and laboratory characteristics of exchange nephropathy in children]. *Kurortnaya meditsina [Resort medicine]*, 2017, no. 3, pp. 150–157.
13. Khaletskaya O. V., Tush Ye. V., Obukhova A. N. Analiz faktorov riska razvitiya obmennykh nefropatij v rannem detskom vozraste [Analysis of risk factors for the development of metabolic nephropathies in early childhood]. *Meditsinskiy al'manakh [Medical almanac]*, 2018, vol. 54, no. 3, pp. 74–78.
14. Erman M. V. Nefrologiya detskogo vozrasta : rukovodstvo dlya vrachey [Pediatric Nephrology: a guide for doctors]. Saint Petersburg, SpecLit Publishing House, 2010, 683 p.
15. Yur'yeva E. A., Morozov S. L. Dismetabolicheskiye nefropatii u detey [Dysmetabolic nephropathies in children]. *Praktika pediatra [Pediatrician's practice]*, 2017, no. 4, pp. 34–38.
16. Yur'yeva E. A., Dlin V. V., Vozdvizhenskaya Ye. S., Sukhorukov V. S., Semyachkina A. N., Kharabadze M. N. Dismetabolicheskaya nefropatiya u detey s nasledstvennoy displaziyei soyedinitel'noy tkani [Dysmetabolic nephropathy in children with hereditary connective tissue dysplasia]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2020, vol. 65, no. 1, pp. 71–76.
17. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2014, vol. 15, no. 12, pp. 786–801. doi.org/10.1038/nrm3904.
18. Pozzi A., Yurchenco P. D., Iozzo R. V. The nature and biology of basement membranes. *Matrix Biol.*, 2017, vol. 57, pp. 1–11. doi.org/10.1016/j.matbio.2016.12.009.
19. Tekgül S., Dogan H. S., Erdem E., Hoebeke P., Kocvara R., Nijman J. M., Radmayr C., Silay M. S., Stein R., Undre S. Guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology, 2015, 130 p.
20. Theocharis A. D., Skandalis S. S., Gialeli C., Karamanos N. K. Extracellular matrix structure. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2016, vol. 97, pp. 4–27. doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001.

УДК 616.127-005.8: 616.24-036.12-007.272

DOI 10.17021/2020.15.4.73.81

© Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина,
И.В. Севостьянова, Н.Ю. Перова, И.С. Белякова, 2020

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНДЕКСА ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ПОСТУПЛЕНИЯ В СТАЦИОНАР

Прокофьева Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

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

Полунина Екатерина Андреевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Перова Надежда Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: perovanu@mail.ru.

Белякова Ирина Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irinka150911@rambler.ru.

Всего было обследовано 325 пациентов с инфарктом миокарда, из них у 130 человек инфаркт миокарда был диагностирован в качестве мононозологии, у 195 человек – на фоне хронической обструктивной болезни легких. Каждая из групп обследованных была разделена на подгруппы в зависимости от временного интервала, прошедшего от развития заболевания до поступления в стационар – до 6 часов, 6–24 часа и более 24 часов. В группы сравнения вошли 110 соматически здоровых лиц и 104 больных хронической обструктивной болезнью легких вне обострения. Лейкоцитарный индекс интоксикации определяли как соотношение количества клеточных элементов белой крови, традиционно повышающегося при воспалительных процессах (нейтрофильные лейкоциты), к количеству клеток, снижающихся при этом (эозинофильные и базофильные миелоциты, моноциты, лимфоциты). В результате исследования было выявлено, что максимальные значения лейкоцитарного индекса интоксикации регистрировали у больных инфарктом миокарда. Нарастание лейкоцитарного индекса интоксикации происходило не ранее 6 часов от момента развития заболевания и сохранялось в дальнейшем. У больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких лейкоцитарный индекс интоксикации не имел статистически значимых отличий от группы соматически здоровых лиц и группы больных хронической обструктивной болезнью легких и не зависел от сроков госпитализации больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, лейкоцитарный индекс интоксикации.

**INFORMATIVE VALUE OF THE LEUKOCYTE INDEX OF INTOXICATION
IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AGAINST THE BACKGROUND
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
DEPENDING ON THE TIME OF ADMISSION TO THE HOSPITAL**

Prokof'eva Tat'yana V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

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.

Polunina Ekaterina A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Sevost'yanova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

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

Belyakova Irina S., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: irinka150911@rambler.ru.

A total of 325 patients with myocardial infarction were examined, of which 130 people were diagnosed with myocardial infarction as a monosology, and 195 people developed myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease. Each group was divided into subgroups depending on the time elapsed from the onset of the disease to hospitalization – up to 6 hours, 6–24 hours, and more than 24 hours. The comparison groups included 110 somatically healthy individuals and 104 patients with non-acute COPD. The leukocyte intoxication index was defined as the ratio of the number of cellular elements of white blood, which traditionally increases during purulent-inflammatory processes (neutrophilic leukocytes), to the number of cells that decrease at the same time (eosinophilic and basophilic myelocytes, monocytes, lymphocytes). As a result of the study, it was found that the maximum values of the leukocyte intoxication index were registered in patients with myocardial infarction. The increase in the leukocyte index of intoxication occurred no earlier than 6 hours after the development of the disease and remained in the future. In patients with myocardial infarction against the background of chronic obstructive pulmonary disease, the leukocyte intoxication index did not have statistically significant differences from the group of somatically healthy individuals and a group of patients with chronic obstructive pulmonary disease and did not depend on the time of hospitalization of patients.

Key words: *myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, leukocyte intoxication index.*

Введение. Болезни сердца и сосудов продолжают лидировать в структуре смертности населения [3, 18]. Особенную тревогу вызывают острые формы ишемической болезни, включающие в себя инфаркт миокарда (ИМ) и внезапную коронарную смерть. На их долю приходится 5,4 % от общей заболеваемости [19, 22]. Несмотря на существенные успехи в лечении, первичной и вторичной профилактики, остается ряд нерешенных вопросов. Одной из проблем, требующих всестороннего рассмотрения, является развитие ИМ у коморбидных больных [4, 9, 13, 19]. Это обусловлено улучшением диагностики заболеваний и старением населения. Если в возрасте 50–59 лет коморбидность встречается у трети пациентов, и среднее количество имеющихся заболеваний составляет 2–3, то к 60–69 годам количество коморбидных больных составляет уже 40 %, а количество сосуществующих у одного пациента заболеваний – 4–5. В возрасте 75 лет и старше 66 % больных являются коморбидными, имея более 5 патологий одновременно [9, 10, 13, 19].

Коморбидность – это не простое сочетание у одного больного нескольких заболеваний. Коморбидная патология может затруднять диагностику, изменять клиническое течение и ухудшать прогноз основного заболевания. У коморбидных больных часто имеет место стертая течения или атипичная клиника патологического процесса, отмечаются трудности в диагностике и контроле течения болезни [4, 10, 16, 19].

Одним из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний в отношении ИМ является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [4, 6, 10]. Это обусловлено общностью факторов риска, единством ряда патогенетических процессов, накоплением в организме эндотоксинов с развитием синдрома эндогенной интоксикации [12, 20].

С учетом тенденции к увеличению продолжительности жизни логично предположить, что количество коморбидных больных в дальнейшем будет только расти. Это диктует необходимость создания стандартизированных схем ведения больных с различными сочетаниями заболеваний. Лучшим вариантом станет такая ситуация, при которой в эти оценочные шкалы будут входить экономически доступные и простые в исполнении, но в то же время высокоэффективные маркеры.

Таковыми наглядными и экономически доступными маркерами являются индексы клеточной реактивности [7, 8, 15, 17]. Это ряд гематологических расчетных индексов на основе общего анализа крови. В многочисленных исследованиях показано, что эти индексы чутко реагируют на процессы воспаления в организме, характеризуют состояние клеточного иммунного ответа и реактивность организма в целом [1, 2, 8]. Наиболее распространенным из индексов клеточной реактивности является лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) [8, 17], представляющий собой соотношение количества клеточных элементов белой крови, традиционно повышающегося при гнойно-воспалительных процессах (нейтрофильные лейкоциты), к количеству клеток, снижающихся при этом (эозинофильные и базофильные миелоциты, моноциты, лимфоциты) [11]. Предложенный Я. Я. Кальф-Калифом в 1941 г. ЛИИ и по сей день используется исследователями в оценке эндогенной интоксикации и воспаления у пациентов с различными заболеваниями [8, 11, 17]. Можно предположить, что ЛИИ является объективным показателем, характеризующим выраженность воспалительного процесса на фоне асептического некроза кардиомиоцитов и синдрома эндогенной интоксикации у больных ИМ на фоне ХОБЛ.

Известно, что полиморфно-клеточный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных нейтрофилов, представляющий собой проявление неспецифической реактивности организма в ответ на повреждение, возникает не сразу, в момент появления некротического очага, а спустя несколько часов. Повышенные значения показателей белой крови сохраняются до недели, а затем постепенно возвращаются к нормальным значениям. В связи с этим представляет интерес оценка ЛИИ у больных ИМ на фоне ХОБЛ, поступивших на стационарное лечение в различные сроки от момента развития острой коронарной патологии.

Цель: вычислить и сравнить лейкоцитарный индекс интоксикации у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких в зависимости от сроков поступления в стационар.

Материалы и методы исследования. Обследовано 325 больных ИМ, находившихся на стационарном лечении в региональном сосудистом центре ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань) в период 2016–2018 гг. 130 человек перенесли ИМ в качестве моноэтиологической формы, 195 пациентов – на фоне ХОБЛ. У всех больных имел место ИМ I типа. Диагноз ИМ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» от 2018 г. [18]. Лечение больных ИМ с подъемом сегмента ST осуществляли в соответствии с Клиническими рекомендациями «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2016) [14]. Лечение пациентов с ИМ без подъема сегмента реализовали в соответствии с Клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы» (2015) [5].

Всем пациентам с легочной патологией диагноз ХОБЛ был поставлен ранее, до госпитализации по поводу ИМ. Диагностику ХОБЛ основывали на Клинических рекомендациях «GOLD» (2019) [21]. Средняя продолжительность ХОБЛ составила 16,7 [3; 23] лет. Все больные имели среднюю или тяжелую степени тяжести ХОБЛ вне обострения. Все пациенты с ИМ на фоне ХОБЛ курили ранее; на момент госпитализации курящими были 172 человека (88 %), со средним индексом курения 34,5 [19; 47] пачка/лет.

Группы больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ были разбиты на три подгруппы каждая. В первую подгруппу вошли больные ИМ, поступившие в сроки до 6 часов от начала клинических проявлений – 42 человека; вторую подгруппу составили лица, поступившие в период с 6 до 24 часов от момента развития заболевания – 71 пациент; в третью подгруппу – больные, поступившие позже 24 часов от начала заболевания – 17 человек. В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ количество людей в первой, второй и третьей подгруппах было равным 22, 140 и 33, соответственно.

Средний возраст больных ИМ составил 54,6 лет, больных с ИМ на фоне ХОБЛ – 48,6 лет. В группе больных ИМ у 102 человек заболевание возникло впервые, у 28 пациентов – повторно. Среди больных ИМ на фоне ХОБЛ впервые возникший ИМ диагностирован у 123 человек, повторный – у 72 пациентов.

Имелось две группы сравнения: в первую вошли 110 соматически здоровых лиц жителей Астраханской области, вторую составили 104 пациента ХОБЛ вне обострения, проживающих в г. Астрахани. Группы сравнения были сопоставимы по гендерно-возрастным характеристикам с обследуемыми больными.

Представленная работа является результатом поперечного исследования. Проведение клинического исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 12 от 18.01.2016 г.). Все участники исследования дали документированное согласие.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, наличие хронических заболеваний: сахарного диабета, артериальной гипертензии, хронических заболеваний почек, психических заболеваний, онкопатологии.

Для подсчета форменных элементов и определения субпопуляций лейкоцитов использовали гематологический анализатор «ABX PENTRA 120» («HORIBA ABX Diagnostics Inc.», Франция).

ЛИИ определяли по формуле:

$$ЛИИ = \frac{(4 \times мц + 3 \times ю + 2 \times п/я + с/я) \times (пл + 1)}{(лимф + мон) \times (\varepsilon + 1)},$$

где мц – моноциты (%), ю – юные (%), п/я – палочкоядерные нейтрофилы (%), с/я – сегментоядерные нейтрофилы (%), пл – плазматические клетки Тюрка (%), лимф – лимфоциты (%), мон – моноциты (%), ε – эозинофилы (%), б – базофилы (%). Нормой считается ЛИИ, равный $1 \pm 0,5$ [11, 17].

Анализ полученных данных проводили при помощи программы Statistica 12.0 («StatSoft», США). Проверку на нормальность распределения количественных признаков в группах и отдельных подгруппах осуществляли с использованием частотных гистограмм, критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка (при количестве наблюдений менее 60). Поскольку распределение было отличным от нормального, значения оценивали в виде медианы, 5-го и 95-го перцентилей. Для выявления статистической значимости в трех и более исследуемых группах использовали критерий Краскела-Уоллиса (H) с расчетом критического уровня статистической значимости по формуле: $n = 0,5 \times N \times (N - 1)$, где N – количество изучаемых групп. Уровень статистической значимости при четырех сравниваемых группах составил 0,009.

Результаты исследования и их обсуждение. На начальном этапе рассчитали и сопоставили ЛИИ в обследованных группах. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

ЛИИ у больных ИМ и ИМ на фоне ХОБЛ

Индекс	Соматически здоровые лица (n = 110)	Больные ХОБЛ (n = 104)	Больные ИМ (n = 130)	Больные ИМ на фоне ХОБЛ (n = 195)
ЛИИ	1,08 [0,5; 2,23]	0,92 [0,4; 2,56] $p_1 = 0,98$	2,16 [0,75; 4,14] $p_1 < 0,009$ $p_2 < 0,009$	1,06 [0,5; 2,28] $p_1 = 0,9$ $p_2 = 0,07$ $p_3 < 0,009$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (Kruskai-Wallis test); p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных ХОБЛ (Kruskai-Wallis test); p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных ИМ (Kruskai-Wallis test). Уровень статистически значимых различий при 4-х сравниваемых группах – 0,009

ЛИИ имел статистически значимые отличия среди обследованных групп (N = 151,38, $p < 0,009$). В группе соматически здоровых лиц значение ЛИИ составило 1,08 [0,5; 2,23], у больных ХОБЛ – 0,92 [0,4; 2,56], что не имело статистически значимых отличий от ЛИИ в группе соматически здоровых лиц (N = 0,95, $p = 0,98$).

В группе больных ИМ ЛИИ составил 2,16 [0,75; 4,14], что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц – 1,08 [0,5; 2,23] (N = 45,1, $p < 0,009$), так и по сравнению с группой больных ХОБЛ – 0,92 [0,4; 2,56], (N = 42,43, $p < 0,009$).

В группе больных ИМ на фоне ХОБЛ ЛИИ составил 1,06 [0,5; 2,28], что не имело статистически значимых отличий по сравнению с группой соматически здоровых лиц (N = 0,008, $p = 0,9$) и с группой больных ХОБЛ (N = 3,33, $p = 0,07$), но был статистически значимо ниже по сравнению с ЛИИ в группе больных ИМ (N = 97,26, $p < 0,009$).

Таким образом, наиболее высокий ЛИИ регистрировали у больных ИМ, он был статистически значимо выше ЛИИ во всех остальных группах обследованных. Среди больных с ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ значения ЛИИ не имели отличий между собой и были сопоставимы со значениями ЛИИ в группе соматически здоровых лиц.

В дальнейшем оценили ЛИИ с учетом сроков поступления больных в стационар от момента развития клинической картины ИМ.

Данные, полученные в группе больных ИМ, представлены в таблице 2.

Таблица 2

ЛИИ у больных ИМ в зависимости от сроков поступления в стационар

Индекс	Соматически здоровые лица (n = 110)	Больные ИМ		
		До 6 часов (n = 42)	6–24 часа (n = 71)	Позже 24 часов (n = 17)
ЛИИ	1,08 [0,5; 2,23]	1,12 [0,37; 1,72] p ₁ = 0,18	2,56 [1,5; 4,56] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	2,32 [1,49; 4,39] p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ = 0,6

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (Kruskai-Wallis test); p₂ – уровень статистической значимости различий с больными ИМ, поступившими в срок до 6 часов (Kruskai-Wallis test); p₃ – уровень статистической значимости различий с больными ИМ, поступивших в сроки 6–24 часа (Kruskai-Wallis test). Уровень статистически значимых различий при 4-х сравниваемых группах – 0,009

ЛИИ имел статистически значимые отличия в группах обследованных в зависимости от сроков поступления в стационар (H = 151,38, p < 0,009). В подгруппе больных ИМ, поступивших до 6 часов от момента развития клинической симптоматики, ЛИИ составил 1,12 [0,37; 1,72], что не имело статистически значимых отличий от значения ЛИИ в группе соматически здоровых лиц – 1,08 [0,5; 2,23] (H = 1,76, p = 0,18). В подгруппе больных ИМ, поступивших в сроки 6–24 часа от момента развития клинической симптоматики, ЛИИ составил 2,56 [1,5; 4,56], что было статистически значимо выше как по сравнению с группой соматически здоровых лиц – 1,08 [0,5; 2,23] (H = 65,9, p < 0,002), так и по сравнению с больными ИМ, поступившими до 6 часов от момента развития клинической симптоматики – 1,12 [0,37; 1,72] (H = 35,44, p < 0,002).

У больных ИМ, поступивших позже 24 часов от момента развития заболевания, ЛИИ составил 2,32 [1,49; 4,39]. Это было статистически значимо выше, чем его значение в группе соматически здоровых лиц – 1,08 [0,5; 2,23] (H = 27,8, p < 0,002) и в подгруппе больных ИМ, поступивших до 6 часов от момента развития клинической симптоматики – 1,12 [0,37; 1,72] (H = 15,73, p < 0,002), и не имело статистически значимых отличий по сравнению с подгруппой больных ИМ, поступивших в срок 6–24 часов от момента развития заболевания – 2,56 [1,5; 4,56] (H = 0,28, p = 0,6).

Таким образом, ЛИИ у больных ИМ в данном исследовании зависел от сроков поступления в стационар. Нарастание ЛИИ происходило не ранее 6 часов от момента развития заболевания и сохранялось в дальнейшем.

Данные, полученные в группе больных с ИМ на фоне ХОБЛ, представлены в таблице 3.

Таблица 3

ЛИИ у больных ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от сроков поступления в стационар

Индекс	Соматически здоровые лица (n = 110)	Больные ИМ на фоне ХОБЛ		
		До 6 часов (n = 22)	6–24 часа (n = 140)	Позже 24 часов (n = 33)
ЛИИ	1,08 [0,5; 2,23]	1,07 [0,63; 1,98] p ₁ = 0,8 p ₄ = 0,11	1,13 [0,5; 2,28] p ₁ = 0,7 p ₂ = 0,4 p ₄ = 0,11	1,05 [0,37; 2,35] p ₁ = 0,6 p ₂ = 0,7 p ₃ = 0,3 p ₄ < 0,001

Примечание: p₁ – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (Kruskai-Wallis test); p₂ – уровень статистической значимости различий с больными ИМ на фоне ХОБЛ, поступившими в срок до 6 часов (Kruskai-Wallis test); p₃ – уровень статистической значимости различий с больными ИМ на фоне ХОБЛ, поступивших в сроки 6–24 часа (Kruskai-Wallis test); p₄ – уровень статистической значимости различий с больными ИМ, поступившими в аналогичные сроки (Kruskai-Wallis test). Уровень статистически значимых различий при 4-х сравниваемых группах – 0,009

У больных ИМ на фоне ХОБЛ, поступивших до 6 часов от момента развития клинической симптоматики, ЛИИ составил 1,07 [0,63; 1,98], что не имело статистически значимых отличий от значений ЛИИ в группе соматически здоровых лиц – 1,08 [0,5; 2,23] ($H = 0,08$, $p = 0,8$) и в группе больных ИМ, поступивших в сроки до 6 часов от начала заболевания – 1,12 [0,37; 1,72] ($H = 2,53$, $p = 0,11$).

У больных ИМ на фоне ХОБЛ, поступивших в срок 6–24 часа от момента развития клинических проявлений, ЛИИ составил 1,13 [0,5; 2,28], что не имело статистически значимых отличий от значений ЛИИ в группе соматически здоровых лиц – 1,08 [0,5; 2,23] ($H = 0,14$, $p = 0,7$), в группе больных ИМ на фоне ХОБЛ, поступивших до 6 часов от момента развития заболевания – 1,07 [0,63; 1,98] ($H = 0,7$, $p = 0,4$), и было статистически значимо ниже по сравнению со значениями ЛИИ в группе больных ИМ, поступивших в срок 6–24 часа от момента развития клинических проявлений – 2,56 [1,5; 4,56] ($H = 105,3$, $p < 0,002$).

У больных ИМ на фоне ХОБЛ, поступивших позже 24 часов от момента развития заболевания, ЛИИ составил 1,05 [0,37; 2,35], что не имело статистически значимых различий по сравнению с группой соматически здоровых лиц – 1,08 [0,5; 2,23] ($H = 0,32$, $p = 0,6$), с группой больных ИМ на фоне ХОБЛ, поступивших раньше 6 часов от момента развития заболевания – 1,07 [0,63; 1,98] ($H = 0,11$, $p = 0,7$) и в сроки 6–24 часа от момента развития заболевания – 1,13 [0,5; 2,28] ($H = 1,02$, $p = 0,3$). ЛИИ у больных ИМ на фоне ХОБЛ, поступивших позже 24 часов от момента развития заболевания – 1,05 [0,37; 2,35], был статистически значимо ниже, чем у больных ИМ, поступивших в аналогичные сроки – 2,32 [1,49; 4,39] ($H = 24,26$, $p < 0,002$).

Таким образом, ЛИИ в подгруппе больных ИМ на фоне ХОБЛ не имел отличий в зависимости от сроков поступления больных в стационар.

Результаты данного исследования продемонстрировали, что наиболее высокий ЛИИ регистрировали в группе больных ИМ. Он был статистически значимо выше ЛИИ во всех остальных группах обследованных и свидетельствовал о легкой степени интоксикации. Среди больных с ХОБЛ и ИМ на фоне ХОБЛ значения ЛИИ не имели отличий между собой и были сопоставимы со значениями ЛИИ в группе соматически здоровых лиц. Отсутствие повышения ЛИИ у больных ИМ на фоне ХОБЛ в общей группе, можно объяснить разнородностью пациентов с ХОБЛ. В данную группу входили как лица с клинически выраженной ХОБЛ, так и больные с начальными стадиями заболевания.

В группе больных ИМ продемонстрирована зависимость ЛИИ от времени, прошедшего от начала заболевания. Нарастание ЛИИ происходило не ранее 6 часов от момента возникновения заболевания и сохранялось в дальнейшем. Это укладывается в представление о развитии полиморфноклеточного лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных нейтрофилов не сразу, а в течение нескольких часов после инициации кардионекроза.

Отсутствие различий в значениях ЛИИ у больных ИМ на фоне ХОБЛ, поступивших в стационар в разные сроки от момента развития заболевания, может быть объяснено гипореактивностью организма на фоне хронического бронхолегочного процесса. Представленные данные согласуются с мнением Ю.В. Саранчиной (2017) о том, что при наличии хронического патологического процесса информативность индексов клеточной реактивности снижается, что диктует необходимость продолжения поиска маркеров эндогенной интоксикации, позволяющих прогнозировать течение заболевания [15].

Заключение. Лейкоцитарный индекс интоксикации является простым и точным маркером воспалительных процессов в организме, в том числе обусловленных асептическим некрозом, демонстрируя высокие значения у больных с инфарктом миокарда. Однако изменения в лейкоцитарной формуле у больных инфарктом миокарда возникают не сразу, а через несколько часов от момента развития кардионекроза. С учетом этой временной закономерности лейкоцитарный индекс интоксикации нельзя отнести к ранним диагностическим маркерам острой коронарной патологии.

У пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких не стоит использовать лейкоцитарный индекс интоксикации в качестве информативного диагностического критерия, так как наличие хронического патологического процесса ведет к изменению иммунологической реактивности организма.

Список литературы

1. Барбараш, О. Л. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш, М. В. Зыков, В. В. Кашталап, А. В. Осокина, С. А. Бернс, В. Н. Каретникова, Л. С. Барабаш // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 3. – С. 24–30.
2. Бобровская, Е. Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда / Е. Е. Бобровская, Н. Н. Бутова, В. Е. Кон // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 539–542.

3. Глущенко, В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56–63.
4. Дворецкий, Л. И. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких и ассоциированная сердечно-сосудистая патология / Л. И. Дворецкий, Е. В. Сергеева // Справочник поликлинического врача. – 2006. – № 9. – С. 27–35.
5. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации. – Иркутск : Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2015. – 95 с.
6. Димова, Е.А. Состояние сосудодвигательной функции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с острым инфарктом миокарда / Е. А. Димова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 67. – С. 37–40.
7. Дудченко, М. А. Оценка интегральных гематологических индексов у больных ишемической болезнью сердца с острым инфарктом миокарда / М. А. Дудченко, В. И. Ляховский, А. Г. Савченко, О. А. Шапошник, М. А. Дудченко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2012. – Т. 12, № 3 (39). – С. 27–31.
8. Ефимова, Л. П. Лейкоцитарный индекс интоксикации у больных инфарктом миокарда, находящихся на амбулаторном этапе реабилитации / Л. П. Ефимова, О. Ф. Банникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6 S1. – С. 130.
9. Зафираки, В. К. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких / В. К. Зафираки, А. М. Намиток, Е. Д. Космачева, Л. В. Шульженко, А. А. Омаров, Д. М. О. Рамазанов, И. В. Першуков // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 5. – С. 30–36.
10. Зафираки, В. К. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца / В. К. Зафираки, К. В. Скалецкий, А. М. Намиток, Е. Д. Космачева, Л. В. Шульженко, А. А. Омаров, Д. М. О. Рамазанов // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 10. – С. 41–45.
11. Кальф-Калиф, Я. Я. Лейкоцитарный индекс интоксикации / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–33.
12. Кароли, Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 6. – С. 72–76.
13. Качковский, М. А. Распространенность коморбидной патологии у больных острым инфарктом миокарда и ее влияние на интенсивность системной воспалительной реакции / М. А. Качковский, Е. Ю. Рагозина, Л. В. Дейслинг // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14331>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 10.06.2020.
14. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации. – Иркутск: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2016. – 56 с.
15. Саранчина, Ю. В. Интегральные лейкоцитарные индексы как показатели эндогенной интоксикации при *Helicobacter Pylori* - ассоциированном атрофическом гастрите / Ю. В. Саранчина // Евразийское Научное Объединение. – 2017. – Т. 1, № 2 (24). – С. 80–84.
16. Скибицкий, В. В. Особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных артериальной гипертонией с ранними нарушениями углеводного обмена / В. В. Скибицкий, С. Р. Гутова, А. В. Фендрикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – № 25 (2). – С. 127–134.
17. Скрыбина, В. В. Еще один взгляд на диагностические возможности лейкоцитарного индекса интоксикации / В. В. Скрыбина // Московское научное обозрение. – 2012. – № 6 (22). – С. 48–50.
18. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). – Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/3259/2531>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 10.06.2020.
19. Чичкова, М. А. Влияние коморбидной патологии и клиничко-прогностических факторов на исходы инфаркта миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста / М. А. Чичкова, Б. Г. Завьялов, Ю. М. Чичков, О. С. Козлова, А. М. Чичков, Г. М. Кадиев // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 101–107.
20. Donaldson, G. C. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD Hurst / G.C. Donaldson, J. R. Hurst, C. J. Smith, R. B. Hubbard, J. A. Wedzicha // Chest. – 2010. – Vol. 137, № 5. – P. 1091–1097.
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2019). – Режим доступа: <https://goldcopd.org/pocketguidereferences/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 10.06.2020.
22. Sanchis-Gomar, F. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik, A. Lucia // Ann. Transl. Med. – 2016. – Vol. 4, № 13. – P. 256.

References

1. Barbarash O. L., Zykov M. V., Kashtalov V. V., Osokina A. V., Berns S. A., Karetnikova V. N., Barabash L. S. Prognosticheskaya tsennost' razlichnykh markerov vospaleniya pri infarkte miokarda s pod'emom segmenta ST [Prognostic value of various markers of inflammation in ST-segment elevation myocardial infarction]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2011, vol. 51, no. 3, pp. 24–30.
2. Bobrovskaya E. E., Burova N. N., Kon V. E. Prediktory oslozhnennogo techeniya i neblagopriyatnogo prognoza infarkta miokarda [Predictors of complications and of unfavorable outcomes in myocardial infarction]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension], 2009, vol. 15, no. 5, pp. 539–542.
3. Glushchenko V. A., Irklienko E. K. Serdechno-sosudistaya zabelevaemost' – odna iz vazhneyshikh problem zdavoookhraneniya [Cardiovascular morbidity – one of the most vital problems of modern health care]. *Meditsina i organizatsiya zdavoookhraneniya* [Medicine and health care organization], 2019, vol. 4, no. 1, pp. 56–63.
4. Dvoretzkiy L. I., Sergeeva E. V. Pozhiloy bol'noy khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh i assotsirovannaya serdechno-sosudistaya patologiya [Elderly patient with chronic obstructive pulmonary disease and associated cardiovascular disease]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Directory of polyclinic doctors], 2006, no. 9, pp. 27–35.
5. Diagnostika i lechenie bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom bez pod'ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without elevation of the ST segment electrocardiograms. Clinical recommendations]. Irkutsk, 2015, 95 p.
6. Dimova E. A. Sostoyanie sosudodvigatel'noy funktsii endoteliya u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh v sochetanii s ostrym infarktomyokarda [State of endothelial vasomotor function in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with acute myocardial infarction]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* [Bulletin of respiratory physiology and pathology], 2018, no. 67, pp. 37–40.
7. Dudchenko M. A., Lyakhovskiy V. I., Savchenko A. G., Shaposhnik O. A., Dudchenko M. A. Otsenka integral'nykh gematologicheskikh indeksov u bol'nykh ishemicheskoy bolezni'yu serdtsa s ostrym infarktomyokarda [Assessment of integral hematological indices in patients with ischemic heart disease with acute myocardial infarction]. *Aktual'ni problemi suchasnoi meditsini* [Current problems of modern medicine], 2012, vol. 12, no. 3 (39), pp. 27–31.
8. Efimova L. P., Bannikova O. F. Leykotsitarnyy indeks intoksikatsii u bol'nykh infarktomyokarda, nakhodyashchikhsya na ambulatornom etape reabilitatsii [Leukocyte index of intoxication in patients with myocardial infarction who are at the outpatient stage of rehabilitation]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2009, vol. 8, no. 6, S 1, pp. 130.
9. Zafiraki V. K., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D., Shul'zhenko L. V., Omarov A. A., Ramazanov D. M. O., Pershukov I. V. Izmenenie klinicheskoy kartiny ostrogo koronarnogo sindroma pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Change in the clinical picture of acute coronary syndrome in chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2016, vol. 56, no. 5, pp. 30–36.
10. Zafiraki V. K., Skaletskiy K. V., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D., Shul'zhenko L. V., Omarov A. A., Ramazanov D. M. O. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh kak faktor neblagopriyatnogo serdechno-sosudistogo prognoza posle chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Chronic obstructive pulmonary disease as a factor of adverse cardiovascular prognosis after percutaneous coronary interventions in ischemic heart disease]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2015, vol. 55, no. 10, pp. 41–45.
11. Kal'f-Kalif Ya. Ya. Leykotsitarnyy indeks intoksikatsii [Leukocyte index of intoxication]. *Vrachebnoe delo* [Medical business], 1941, no. 1, pp. 31–33.
12. Karoli N. A., Rebrov A. P. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i ishemicheskaya bolezni' serdtsa [Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2005, vol. 83, no. 6, pp. 72–76.
13. Kachkovskiy M. A., Ragozina E. Yu., Deysling L. V. Rasprostranennost' komorbidnoy patologii u bol'nykh ostrym infarktomyokarda i ee vliyaniye na intensivnost' sistemnoy vospalitel'noy reaktsii [Prevalence of comorbid pathology in patients with acute myocardial infarction and its influence on the intensity of the systemic inflammatory response]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2014, no. 4. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14331> (accessed 14 March 2019).
14. Ostryy infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii [Acute myocardial infarction with the elevation of the ST segment electrocardiograms. Clinical recommendations]. Irkutsk, 2016, 56 p.
15. Saranchina Yu. V. Integral'nye leykotsitarnyye indeksy kak pokazateli endogennoy intoksikatsii pri *Helicobacter Pylori* – assotsirovannom atroficheskomyogastrite [Integral leukocyte indices as indicators of endogenous intoxication in *Helicobacter Pylori*-associated atrophic gastritis]. *Evraziyskoe Nauchnoye Ob'edineniye* [Eurasian Scientific Association], 2017, vol. 1, no. 2 (24), pp. 80–84.
16. Skibitskiy V. V., Gutova S. R., Fendrikova A. V. Osobennosti sutochnogo profilya arterial'nogo davleniya, sudistoy zhestkosti i tsentral'nogo aortal'nogo davleniya u bol'nykh arterial'noy gipertoniey s rannimi narusheniyami uglevodnogo obmena [Features of the daily profile of blood pressure, vascular stiffness and Central aortic pressure in patients with arterial hypertension with early disorders of carbohydrate metabolism]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* [Kuban scientific medical Bulletin], 2018, no. 25 (2), pp. 127–134. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-127-134.

17. Skryabina V. V. Eshche odin vzglyad na diagnosticheskie vozmozhnosti leykotsitarnogo indeksa intoksikatsii [Another look at the diagnostic capabilities of the leukocyte index of intoxication]. Moskovskoe nauchnoe obozrenie [Moscow scientific review], 2012, no. 6 (22), pp. 48–50.
18. Chetvertoe universal'noe opredelenie infarkta miokarda (2018) [Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)]. Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/3259/2531> (accessed 10.06.2020).
19. Chichkova M. A., Zav'yalov B. G., Chichkov Yu. M., Kozlova O. S., Chichkov A. M., Kadiev G. M. Vliyanie komorbidnoy patologii i kliniko-prognosticheskikh faktorov na iskhody infarkta miokarda u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [The effect of comorbid pathology and clinical and prognostic factors on the outcome of myocardial infarction in elderly and senile patients]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2019, vol. 14, no. 1, pp. 101–107.
20. Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J., Hubbard R. B., Wedzicha J. A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD Hurst. Chest, 2010, vol. 137, no. 5, pp. 1091–1097.
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019). Available at: <https://goldcopd.org/pocketguidereferences/> (accessed 10.06.2020).
22. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Ann. Transl. Med., 2016, vol. 4, no. 13, pp. 256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.

14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки)

УДК 616.24-08:615.015.26

DOI 10.17021/2020.15.4.81.88

© Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова, 2020

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО И ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MMP-1

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

Стрельцова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Изучена взаимосвязь между развитием рецидива заболевания в течение 5 последующих лет после окончания основного курса противотуберкулезной терапии и полиморфизмом гена MMP-1 (1G/1G, 1G/2G или 2G/2G) у 72 пациентов с лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. Установлено, что абсолютный риск развития рецидива заболевания при лекарственно-устойчивом туберкулезе на 20 % выше, а при лекарственно-чувствительном туберкулезе – на 30 % выше, если у данного пациента будет делеция гена MMP-1 2G/2G, нежели 1G/1G или 1G/2G, однако шанс обнаружения делеции 2G/2G MMP-1 (фактора риска) в случае лекарственно-устойчивого туберкулеза составляет 1,143, а в группе больных лекарственно-чувствительным туберкулезом – 0,185, отношение шансов (OR) = 6,171, доверительного интервала (CI) 1,533–24,844, что подтверждает значимость данной делеции в развитии раннего рецидива туберкулеза в обоих случаях и доказывает, что частота рецидива в целом выше в группе больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом с гомозиготным полиморфизмом 2G/2G гена MMP-1.

Ключевые слова: лекарственно-чувствительный туберкулез, лекарственно-устойчивый туберкулез, эффективность терапии, рецидив, ген MMP-1, полиморфизм 2G/2G.

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF DRUG-SENSITIVE AND DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON MMP-1 GENE POLYMORPHISM

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.

The relationship between early relapse of pulmonary tuberculosis and MMP-1 gene polymorphism (1G / 1G, 1G / 2G or 2G / 2G) was studied in 72 patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis (DS-TB) and drug-resistant pulmonary tuberculosis (DR-TB). It was found that the absolute risk of disease recurrence in DR-TB is 20 % higher, and in DS-TB, it is 30 % higher if this patient has a 2G / 2G MMP-1 gene deletion rather than 1G / 1G or 1G / 2G. The fact to find the risk factor (2G / 2G MMP-1 deletion) for DR-TB is 1,143, for DS-TB - 0.185, odds ratio (OR) = 6,171, confidence interval (CI) 1,533 – 24,844. This confirms the role of this deletion in the development of early recurrence of tuberculosis in DR-TB and DS-TB and proves that the recurrence rate is higher in the group of DR-TB patients with homozygous 2G / 2G polymorphism of the MMP-1 gene.

Key words: *drug-resistant tuberculosis, therapy efficacy, relapse, MMP-1 gene, 2G / 2G polymorphism.*

Введение. К отдаленным результатам эффективности лечения различных заболеваний традиционно относят возникшие по окончании основного курса терапии как ранние, так и поздние рецидивы. Известно, что к основным факторам, способствующим развитию рецидива туберкулеза, относятся неполноценный курс химиотерапии, формирование лекарственной устойчивости (особенно множественной лекарственной устойчивости и широкой лекарственной устойчивостью), большие остаточные изменения, сформировавшиеся в результате первого эпизода болезни, а также наличие у пациента трансиндромальной или трансэтиологической коморбидности [1, 2, 4, 6, 7, 9, 14, 17, 20].

Фиброз и пневмосклероз, являющиеся, по сути, чрезмерным разрастанием соединительной ткани, которое развивается в ответ на ее длительное повреждение чужеродным агентом (*Mycobacterium tuberculosis*), возникают вследствие повышенного отложения в ней коллагена и изменения соотношения различных его типов. Например, при патологии легких в ткани происходит увеличение содержания коллагена III типа, а при патологии хрящевой ткани – коллагена II типа. Определенное влияние на течение туберкулеза, преобладание пролиферативных или деструктивных процессов в пораженном органе, выраженность деструкции оказывают матриксные металлопротеазы, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, участвующие в коллагеновом обмене [3, 7, 8, 18]. В свою очередь, синтез матриксных металлопротеаз и их активность зависят, в том числе, от конкретного полиморфизма их генов. Так, например, ген матриксной металлопротеазы-1 (MMP-1) имеет делеции 1G/1G, 1G/2G и 2G/2G. Именно последний вариант чаще встречается при распространенных формах туберкулеза с выраженной деструкцией [10, 11, 12, 13, 15, 16]. Учитывая данные о стабильно высоких цифрах показателя заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью как в России, так и в Астраханской области [4, 5, 19], было решено изучить отдаленные результаты лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза легких (ЛЧ-ТБ) и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких (ЛУ-ТБ) в зависимости от полиморфизма гена MMP-1.

Цель: определить влияние полиморфизмов гена MMP-1 на отдаленные результаты лечения лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ отдаленных результатов эффективности лечения (в течение последующих 5 лет после окончания основного курса противотуберкулезной терапии) в зависимости от варианта полиморфизма MMP-1 (1G/1G, 1G/2G или 2G/2G) 72 случаев заболевания туберкулезом легких, по поводу которых пациенты получали лечение в стационаре ГБУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер» г. Астрахани в 2015–2016 гг. Гомозиготный полиморфизм 1G/1G MMP-1 был у 13 пациентов (18 %), гетерозиготный полиморфизм 1G/2G MMP-1 – у 37 (51,4 %) и гомозиготный полиморфизм 2G/2G MMP-1 – у 22 (30,6 %) обследованных. С ЛУ-ТБ было 33 человека, с ЛЧ-ТБ – 39 пациентов. Критериями включения в исследование являлось выявление активного туберкулеза легких. Критерием исключения из исследования стало наличие сопутствующей соматической патологии, которая могла исказить полученные результаты (злокачественные новообразования, хронические неспецифические заболевания легких).

Статистическая обработка результатов. Математико-статистические вычисления произведены в среде «Microsoft Excel 2013» с использованием пакета статистического анализа данных. Для оценки взаимосвязи качественных признаков на принципе взаимной сопряженности использовали четырехпольную таблицу сопряженности и подсчет коэффициента Q. Для детальной объективизации результатов лечения больных основной группы и группы сравнения были применены методы доказательной медицины по Котельникову и Шпигелю (2000), а также отношение шансов (OR) и доверительного интервала (CI).

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническая структура пациентов представлена следующими формами: инфильтративный туберкулез легких (28 (38,9 %) случаев), диссеминированный туберкулез легких (29 (40,3 %) эпизодов) и кавернозный туберкулез легких (15 (20,8 %) случаев).

Среди них в большинстве случаев встречались распространенные процессы (64 (88,9 %) человека) с деструкцией легочной ткани (66 (91,7 %) пациентов). С ЛУ-ТБ было зафиксировано 33 человека, с ЛЧ-ТБ – 39. Среди пациентов с ЛУ-ТБ по сравнению с ЛЧ-ТБ несколько чаще встречались лица с инфильтративным туберкулезом легких (42,2 и 35,9 %, соответственно) и реже (33,3 и 46,2 %) – с диссеминированным туберкулезом легких (рис. 1). Однако распространенность процесса у них была практически одинакова: более 3 сегментов легочной ткани было поражено у 81,8 % больных ЛУ-ТБ и у 82,1 % – ЛЧ-ТБ, а распад легочной ткани имел место в 90,9 % случаев при ЛУ-ТБ и в 87,1 % – при ЛЧ-ТБ (рис. 2, 3).

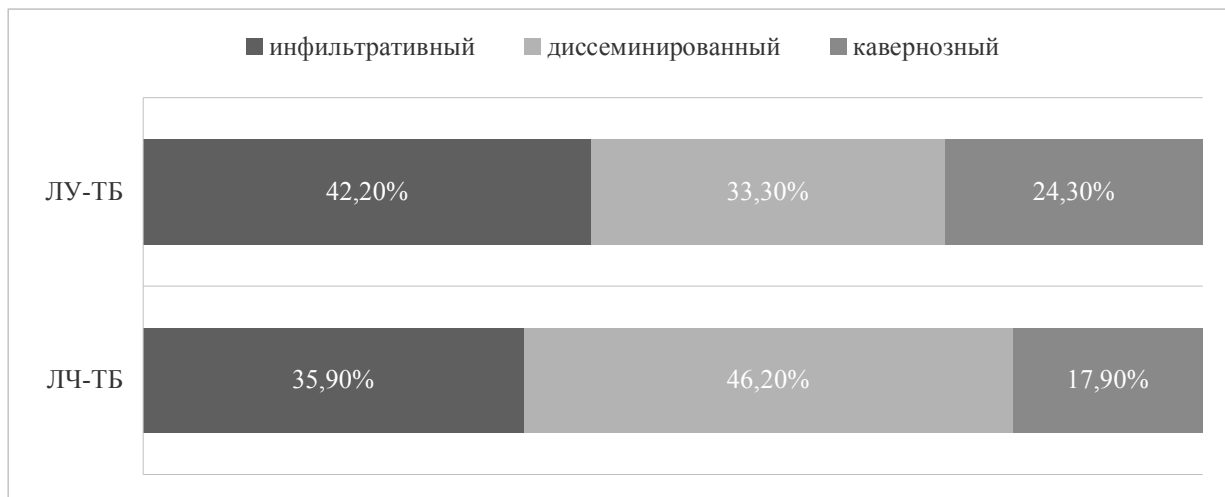


Рис. 1. Частота клинических форм туберкулеза легких у больных ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ



Рис. 2. Частота выявления распада легочной ткани у больных ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ

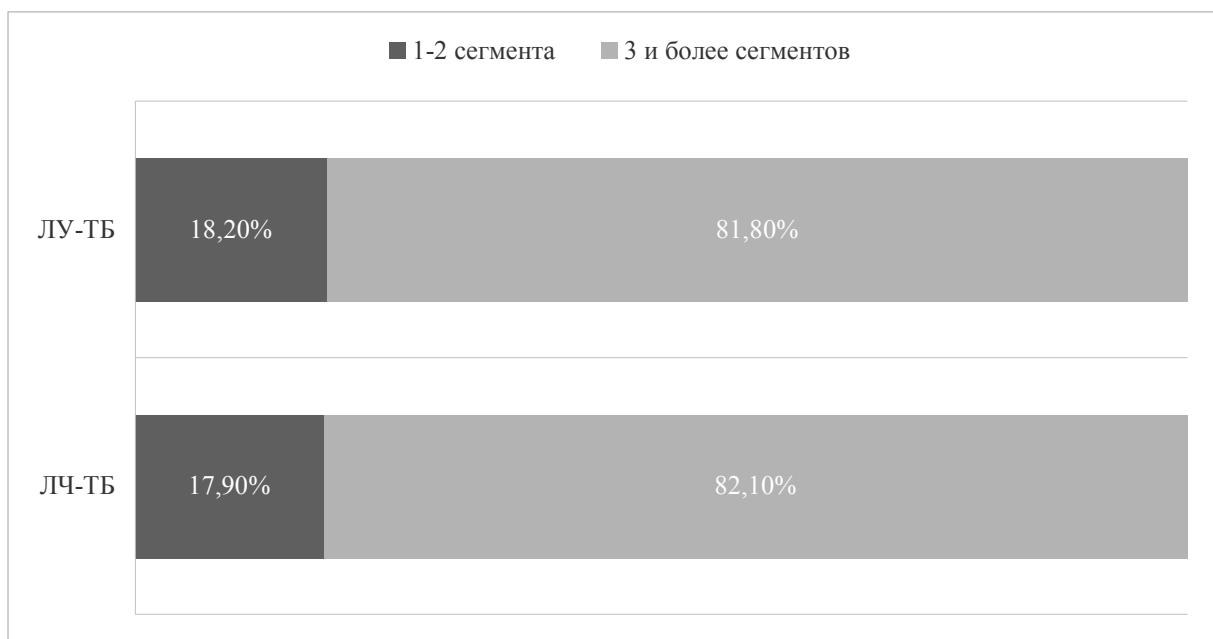


Рис. 3. Распространенность процесса в легочной ткани у больных ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ

Таким образом, достоверного различия в клинических формах туберкулеза, распространенности специфического процесса, частоте деструкции легочной ткани у больных с ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ не установлено, что позволило объективно оценивать отдаленные результаты их терапии во взаимосвязи с генетическими особенностями пациентов.

Ранние рецидивы заболевания почти в 2 раза чаще развивались у больных ЛУ-ТБ. Так, при ЛУ-ТБ они были констатированы в 45,45 % случаев, а при ЛЧ-ТБ – в 17,94 %. Для определения наличия взаимосвязи между развитием рецидива заболевания в течение 5 последующих лет после окончания основного курса противотуберкулезной терапии и варианта полиморфизма гена ММР-1 у пациентов с ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ использовали четырехпольную таблицу сопряженности (табл. 1–4).

Таблица 1

Таблица сопряженности

Признаки	A	не A	ΣB
B	a	b	a+b
He B	c	d	c+d
ΣA	a+c	b+d	n

С помощью таблицы сопряженности осуществляется количественная оценка взаимосвязи двух любых признаков и подсчитывается коэффициент ассоциации (Q) по формуле:

$$Q = \frac{ad - cb}{ad + cb}$$

Связь считается установленной при результате Q от 0,5 до 1.

Подставив числовые значения в данную таблицу, получили следующую картину (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных с ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ
в зависимости от отдаленного результата лечения

Признаки	Рецидив есть	Рецидива нет	Итого
ЛУ-ТБ	15	18	33
ЛЧ-ТБ	7	32	39
Всего	22	50	72

Подставив далее данные из таблицы в формулу, получили следующие результаты:

$$Q = \frac{ad - cb}{ad + cb} = \frac{480 - 126}{480 + 126} = \frac{354}{606} = 0,58 \approx 0,6$$

Следовательно, связь между вероятностью развития рецидива и ЛЧ-ТБ или ЛУ-ТБ имеется у данного пациента, считается установленной. Далее оценили вероятность развития рецидива для пациентов с ЛЧ-ТБ и ЛУ-ТБ по отдельности при наличии у них полиморфизма 2G/2G MMP-1. У 44,44 % больных с ЛЧ-ТБ с рецидивом была делеция 2G/2G и у 11,11 % пациентов – делеции 1G/1G или 1G/2G. Также рецидивы развились у 61,53 % больных с ЛУ-ТБ и у 35 % при делеции 1G/1G или 1G/2G (табл. 3–4).

Таблица 3

**Распределение больных по генотипу MMP-1
в зависимости от отдаленного результата лечения ЛЧ-ТБ**

Признаки	Рецидива нет	Рецидив есть	Итого
2G/2G	5	4	9
Прочие варианты	27	3	30
Всего	32	7	39

Подставив далее данные из таблицы в формулу, получили:

$$Q = \frac{ad - cb}{ad + cb} = \frac{|15 - 108|}{108 + 15} = \frac{|93|}{123} = 0,75 \approx 0,8$$

Таблица 4

**Распределение больных по генотипу MMP-1
в зависимости от отдаленного результата лечения ЛУ-ТБ**

Признаки	Рецидива нет	Рецидив есть	Итого
2G/2G	5	8	13
Прочие варианты	13	7	20
Всего	18	15	33

$$Q = \frac{ad - cb}{ad + cb} = \frac{|35 - 104|}{104 + 35} = \frac{|69|}{139} = 0,49 \approx 0,5$$

Итак, у больных ЛЧ-ТБ ранние рецидивы заболевания развиваются реже, чем у больных ЛУ-ТБ. Так как $Q = 0,8$ при ЛЧ-ТБ и $Q = 0,5$ при ЛУ-ТБ, следовательно, у больных ЛЧ-ТБ наличие генотипа MMP-1 2G/2G оказывает большее значение, чем у пациентов с ЛУ-ТБ на вероятность развития рецидива заболевания в течение 5 последующих лет после завершения основного курса противотуберкулезной терапии.

В связи с тем, что полиморфизм гена MMP-1 может оказывать влияние на отдаленные результаты лечения больных туберкулезом (вероятность развития рецидива), при подстановке числовых значений в четырехпольную таблицу сопряженности (табл. 1, 4) также определяли частоту неблагоприятных исходов (ЧНИ), снижение относительного риска (COP) и снижение абсолютного риска (CAP) у больных ЛУ-ТБ с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G MMP-1 (1) и с полиморфизмом 2G/2G MMP-1 (2):

$$\text{ЧНИ (1) ЛУ} = \frac{d}{c + d} = \frac{7}{20} = 0,4$$

$$\text{ЧНИ (2) ЛУ} = \frac{b}{a + b} = \frac{8}{13} = 0,6$$

САР – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов у лиц с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) и с полиморфизмом 2G/2G ММР-1 (2):

$$САР ЛУ = |ЧНИ(1) ЛУ - ЧНИ(2) ЛУ| \times 100 \% = |0,4 - 0,6| \times 100 \% = 20 \%$$

СОР – уменьшение частоты неблагоприятных исходов в группе с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) по отношению к группе с полиморфизмом 2G/2G ММР-1 (2) больных с ЛУ-ТБ:

СОР – уменьшение частоты неблагоприятных исходов у больных с ЛУ-ТБ с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) по отношению к пациентам с полиморфизмом 2G/2G ММР-1 (2):

$$СОР ЛУ = \frac{|ЧНИ(1)ЛУ - ЧНИ(2)ЛУ|}{ЧНИ(2)ЛУ} \times 100\% = \frac{20\%}{0,6} = 33,3\%$$

Определяли также ЧНИ, СОР и САР у больных ЛЧ-ТБ с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) и с полиморфизмом 2G/2G ММР-1(2) (табл. 1, 3):

$$ЧНИ(1) ЛЧ = \frac{d}{c+d} = \frac{3}{30} = 0,1$$
$$ЧНИ(2) ЛЧ = \frac{b}{a+b} = \frac{4}{9} = 0,4$$

САР – абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов у лиц с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) и в группе с полиморфизмом 2G/2G ММР-1 (2):

$$САР ЛЧ = |ЧНИ(1) ЛЧ - ЧНИ(2) ЛЧ| \times 100 \% = |0,1 - 0,4| \times 100 \% = 30 \%$$

Снижение относительного риска (СОР) – уменьшение частоты неблагоприятных исходов у больных ЛЧ-ТБ с полиморфизмами 1G/1G или 1G/2G ММР-1 (1) по отношению к пациентам с полиморфизмом 2G/2G ММР-1 (2):

$$СОР ЛЧ = \frac{|ЧНИ(1)ЛЧ - ЧНИ(2)ЛЧ|}{ЧНИ(2)ЛЧ} \times 100\% = \frac{30\%}{0,4} = 75\%$$

Следовательно, абсолютный риск развития рецидива заболевания при ЛУ-ТБ на 20 % выше, при ЛЧ-ТБ – на 30 % выше, если у данного пациента будет делеция гена ММР-1 2G/2G, нежели 1G/1G или 1G/2G. Относительный риск развития рецидива заболевания при ЛУ-ТБ будет на 33,3 % выше, а при ЛЧ-ТБ – на 75 % выше, если у данного больного имеется гомозиготный полиморфизм 2G/2G гена ММР-1, нежели гомозиготный полиморфизм 1G/1G гена ММР-1 или гетерозиготный полиморфизм 1G/2G гена ММР-1.

При определении взаимосвязи между вероятностью рецидива специфического процесса у больных ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ в зависимости от полиморфизма ММР-1 выявлено, что шанс обнаружения делеции 2G/2G ММР-1 (фактора риска рецидива) в случае ЛУ-ТБ составляет 1,143, а в группе ЛЧ-ТБ – 0,185, отношение шансов (OR) = 6,171, где стандартная ошибка отношения шансов (S) = 0,711 при нижней границе 95 % доверительного интервала (СІ) равной 1,533 и верхней границе 95 % доверительного интервала (СІ) равной 24,844, что подтверждает достоверность данной зависимости.

Заключение. Гомозиготный полиморфизм 2G/2G гена ММР-1 оказывает существенное влияние на развитие раннего рецидива туберкулеза в случае как лекарственно-устойчивого, так и лекарственно-чувствительного туберкулеза легких, однако частота их возникновения в целом выше в группе больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких с делецией гена ММР-1 2G/2G. Определение полиморфизма гена ММР-1 в практической фтизиатрии позволяет прогнозировать не только особенности течения заболевания, но и вероятность развития рецидива специфического процесса как при лекарственно-чувствительном, так и при лекарственно-устойчивом туберкулезе легких, что открывает новые перспективы для повышения эффективности терапии данных категорий пациентов.

Список литературы

1. Батыршина, Я. Р. Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов / Я. Р. Батыршина, В. А. Краснов, Т. И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 28–34.
2. Галкин, В. Б. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. Б. Галкин, С. А. Стерликов, Г. С. Баласанянц, П. К. Яблонский // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 5–12.
3. Живечкова, Е. А. Современный взгляд на роль цитокинов в инициации и течении туберкулеза легких. / Е. А. Живечкова, А. В. Лапштаева // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 17–28.
4. Нечаева, О. Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
5. Пунга, В. В. Эпидемиологический надзор за больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в 15 территориях Российской Федерации / В. В. Пунга, Л. И. Русакова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2015. – № 2. – С. 44–45.
6. Салина, Т. Ю. Молекулярно-генетическая характеристика *M.tuberculosis* у больных с рецидивами и случаями повторного лечения в Саратовской области / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова, А. Н. Данилов // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2016. – № 1. – С. 68.
7. 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. Чуриша, А. Е. Колосова // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 7. – С. 58–64.
8. Эсмедяева, Д. С. Система матриксных металлопротеаз в оценке деструктивных процессов соединительной ткани при туберкулезе / Д. С. Эсмедяева, О. Т. Титаренко, М. В. Павлова, М. Е. Дьякова, Т. Л. Перова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 8. – С. 38–42.
9. Agarwal, S. Homelessness and Mortality Among Persons With Tuberculosis in Texas, 2010–2017 / S. Agarwal, D. T. Nguyen, E. A. Graviss // Public Health Rep. – 2019. – Vol. 134, № 6. – P. 643–650. doi: 10.1177/0033354919874087.
10. Elkington, P. T. Matrix metalloproteinases in tuberculosis / P. T. Elkington, C. A. Ugarte-Gil, J. S. Friedland // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 38, № 2. – P. 456–464. doi: 10.1183/09031936.00015411.
11. Elkington, P. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice / P. Elkington, T. Shiomi, R. Breen, R. K. Nuttall, C. A. Ugarte-Gil, N. F. Walker, L. Saraiva, B. Pedersen, F. Mauri, M. Lipman, D. R. Edwards, B. D. Robertson, J. D'Armiento, J. S. Friedland // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121, № 5. – P. 1827–1833. doi.org/10.1172/JCI145666.
12. Ganachari, M. Joint effect of MCP-1 genotype GG and MMP-1 genotype 2G/2G increases the likelihood of developing pulmonary tuberculosis in BCG-vaccinated individuals / M. Ganachari, J. A. Ruiz-Morales, J. C. Gomez de la Torre Pretell, J. Dinh, J. Granados, P. O. Flores-Villanueva // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 1. e8881. doi: 10.1371/journal.pone.0008881.
13. Ganachari, M. Host gene-encoded severe lung TB : from genes to the potential pathways / M. Ganachari, H. Guio, N. Zhao, P. O. Flores-Villanueva // Genes Immun. – 2012. – Vol. 13, № 8. – С. 605–620. doi: 10.1038/gene.2012.39.
14. Liu, Y. Ambient air pollution exposures and newly diagnosed pulmonary tuberculosis in Jinan, China : A Time Series Study / Y. Liu, L. Cui, L. Hou, C. Yu, N. Tao, J. Liu, Y. Li, C. Zhou, G. Yang, H. Li // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). Article number: 17411. doi: 10.1038/s41598-018-35411-6.
15. Myllyharju, J. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms / J. Myllyharju, K. I. Kivirikko // Trends Genet. – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 33–43.
16. Sabir, N. Matrix metalloproteinases : Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis / N. Sabir, T. Hussain, M. H. Mangi, D. Zhao, X. Zhou // Cell Prolif. – 2019. – Vol. 52, № 4. – e12649. doi: 10.1111/cpr.12649.
17. Sbrana, E. Co-morbidities associated with tuberculosis in an autopsy case series / E. Sbrana, J. Grise, C. Stout, J. Aronson // Tuberculosis (Edinb.). – 2011. – Vol. 91, Suppl. 1. – P. S38–S42.
18. Ugarte-Gil, C. A. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis / C. A. Ugarte-Gil, P. Elkington, R. H. Gilman, J. Coronel, L. B. Tezera, A. Bernabe-Ortiz, E. Gotuzzo, J. S. Friedland, D. A. Moore // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 4. – e61333. doi: 10.1371/journal.pone.0061333.
19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. – Geneva: World Health Organization, 2019. – Режим доступа : <http://www.who.int/tb/publications/en/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 07.11.2020.
20. Yao, L. Ambient air pollution exposures and risk of drug-resistant tuberculosis / L. Yao, C. Liang, L. Jin Yue, S. Wan Mei, S. Lili, L. Yi Fan, L. Huai Chen. // Environ. Int. – 2019. – Vol. 124, P. 161–169. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.013.

References

1. Batyrshina Ya. R. Krasnov V. A., Petrenko T. I. Rezul'taty lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozbuditelya i effektivnost' rezektsionnoy khirurgii u patsiyentov s faktorami riska neblagopriyatnykh iskhodov [Results of treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis and the effectiveness of resection surgery in patients with risk factors for adverse outcomes]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2016, vol. 94, no. 5, pp. 28–34.
2. Galkin, V. B., Sterlikov S. A., Balasanyants G. S., Yablonskiy P. K. Dinamika rasprostranennosti tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu [Trends in the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 5–12.
3. Zhivechkova E. A., Lapshtaeva A. V. [The role of cytokines in the initiation and course of lung tuberculosis: a modern view] *Sovremennyy vzglyad na rol' tsitokinov v initsiatsii i techenii tuberkuleza legkikh. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2019, vol. 14, no. 4, pp. 17–28.
4. Nechaeva O. B. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii. [TB situation in Russia]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15–24. doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
5. Punga V. V. Rusakova L. I. Epidemiologicheskii nadzor za bol'nymi tuberkulezom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozbuditelya v 15 territoriyakh Rossiyskoy Federatsii [Epidemiological surveillance of patients with multidrug-resistant tuberculosis in 15 territories of the Russian Federation]. *Tuberkulez i sotsial'no znachimyye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]*, 2015, no. 2, pp. 44–45.
6. Salina T. Yu. Morozova T. I., Danilov A. N. Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika M. Tuberculosis u bol'nykh s retsidivami i sluchayami povtornogo lecheniya v Saratovskoy oblasti [Molecular-genetic characteristics of M. tuberculosis in patients with relapses and cases of repeated treatment in the Saratov region] *Tuberkulez i sotsial'no znachimyye zabolevaniya [Tuberculosis and socially significant diseases]*, 2016, no. 1, pp. 68.
7. Serebryakova, V. A., Vasil'yeva O. A., Urazova O. I., Novitskiy V. V., Voronkova O. V., Strelis A. K., Budkina T. Ye., Khasanova R. R., Naslednikova I. O., Churisha Ye. G., Kolosova A. Ye. Moduliruyushcheye vliyaniye izoniazida i rifampitsina na sekretyu tsitokinov in vitro pri tuberkuleze legkikh [Modulating effect of isoniazid and rifampicin on in vitro cytokine secretion in pulmonary tuberculosis]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2009, no. 7, pp. 58–64.
8. Esmedlyayeva D. S., Titarenko O. T., Pavlova M. V., D'yakova M. Ye., Perova T. L. Sistema matriksnykh metalloproteaz v otsenke destruktivnykh protsessov soyedinitel'noy tkani pri tuberkuleze [System of matrix metalloproteases in the assessment of destructive processes of connective tissue in tuberculosis]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2015, no. 8, pp. 38–42.
9. Agarwal S., Nguyen D. T., Graviss E. A. Homelessness and Mortality Among Persons With Tuberculosis in Texas, 2010–2017 // *Public Health Rep.*, 2019, vol. 134, no. 6, pp. 643–650. doi: 10.1177/0033354919874087.
10. Elkington P. T., Ugarte-Gil C. A., Friedland J. S. Matrix metalloproteinases in tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 2, p. 456–464. doi: 10.1183/09031936.00015411.
11. Elkington, P., Shiomi T., R. Breen, Nuttall R. K., Ugarte-Gil C. A., Walker N. F., Saraiva L., Pedersen B., Mauri F., Lipman M., Edwards D. R., Robertson B. D., D'Armiento J., Friedland J. S. MMP-1 drives immunopathology in human tuberculosis and transgenic mice. *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1827–1833. <https://doi.org/10.1172/JCI45666>.
12. Ganachari M., Ruiz-Morales J. A., Gomez de la Torre Pretell J. C., Dinh J., Granados J., Flores-Villanueva P. O. Joint effect of MCP-1 genotype GG and MMP-1 genotype 2G/2G increases the likelihood of developing pulmonary tuberculosis in BCG-vaccinated individuals. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 1, e8881. doi: 10.1371/journal.pone.0008881.
13. Ganachari M., Guio H., Zhao N., Flores-Villanueva P. O. Host gene-encoded severe lung TB: from genes to the potential pathways. *Genes Immun.*, 2012, vol. 13, no. 8, pp. 605–620. doi: 10.1038/gene.2012.39.
14. Liu Y., Cui L., Hou L., Yu C., Tao N., Liu J., Li Y., Zhou C., Yang G., Li H. Ambient air pollution exposures and newly diagnosed pulmonary tuberculosis in Jinan, China: A Time Series Study. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8 (1), Article number: 17411. doi: 10.1038/s41598-018-35411-6.
15. Myllyharju J., Kivirikko K. I. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet*, 2004, vol. 20, no. 1, pp. 33–43.
16. Sabir N., Hussain T, Mangi M.H., Zhao D., Zhou X. Matrix metalloproteinases: Expression, regulation and role in the immunopathology of tuberculosis. *Cell Prolif*, 2019, vol. 52, no. 4, e12649. doi: 10.1111/cpr.12649.
17. Sbrana E., Grise J., Stout C., Aronson J. Co-morbidities associated with tuberculosis in an autopsy case series. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2011, vol. 91, Suppl. 1, pp. S38–S42.
18. Ugarte-Gil C. A., Elkington P., Gilman R. H., Coronel J., Tezera L. B., Bernabe-Ortiz A., Gotuzzo E., Friedland J. S., Moore D. A. Induced sputum MMP-1, -3 & -8 concentrations during treatment of tuberculosis. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 4, e61333. doi: 10.1371/journal.pone.0061333.
19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [Electronic Resources]. – Geneva: World Health Organization, 2019. Available at : <http://www.who.int/tb/publications/en/> (accessed 07 November 2020).
20. Yao L., Liang C., Jin Yue L., Wan Mei S., Lili S., Yi Fan L., Huai Chen L. Ambient air pollution exposures and risk of drug-resistant tuberculosis. *Environ. Int.*, 2019, vol. 124, pp. 161–169. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.013.

УДК 616.24-008.8-074

DOI 10.17021/2020.15.4.89.97

© Ю.А. Тюрин, Г.Ш. Исаева,

Р.З. Хайруллин, А.А. Шарифуллина, 2020

СТИМУЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ *SplA*-ПРОТЕИНАЗЫ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ТИПА ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БАКТЕРИОНОСИТЕЛЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Тюрин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией иммунологии и разработки аллергенов, ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Россия, 420015, г. Казань, Республика Татарстан, ул. Большая Красная, д. 67, тел.: +7-903-314-07-02, e-mail: tyurin.yurii@yandex.ru.

Исаева Гузель Шавхатовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по инновационной работе, ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Россия, 420015, г. Казань, Республика Татарстан, ул. Большая Красная, д. 67; заведующая кафедрой микробиологии имени академика В.М. Аристовского, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, Республика Татарстан, ул. Булгера, д. 49, тел.: +7-917-293-77-23, e-mail: guzelleisaeva@yandex.ru.

Хайруллин Руслан Зуфарович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии и разработки аллергенов, ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Россия, 420015, г. Казань, Республика Татарстан, ул. Большая Красная, д. 67, тел.: +7-917-938-36-38, e-mail: khayrullinz@gmail.com.

Шарифуллина Алсу Акрамовна, кандидат медицинских наук, врач-аллерголог специализированной поликлиники инфекционно-аллергических заболеваний, ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Россия, 420015, г. Казань, Республика Татарстан, ул. Большая Красная, д. 67, тел.: +7-917-255-26-32, e-mail: alsusha74@mail.ru.

Среди аллергенов, участвующих в развитии аллергического ринита, выделяют гликопротеины, содержащиеся не только в частицах вдыхаемого воздуха, но и в продуктах жизнедеятельности назальной микробиоты, колонизирующей слизистую носа пациентов с аллергическим ринитом. Среди протеолитических ферментов существенный интерес представляет группа секретируемых бактериальных сериновых *Spl* протеиназ *Staphylococcus aureus*. Целью исследования стало изучение потенцирования Th2 профиля иммунного ответа на *SplA*-сериновую протеиназу *Staphylococcus aureus* как значимого представителя микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с аллергическим ринитом. Гены *spl*-оперона транскрибируются на участке генома размером 5,5 kb. Установлено, что у пациентов с аллергическим ринитом доминируют изоляты *Staphylococcus aureus*, содержащие от 2 до 4 генов *spl*-оперона, а также изоляты, содержащие 1 ген *spl*-оперона (*splA*). Показано, что полученная рекомбинантная *SplA*-протеиназа *Staphylococcus aureus* способна индуцировать высокие уровни цитокинов Th2-типа у пациентов с аллергическим ринитом. *Spl*-протеиназы секрета *Staphylococcus aureus*, идентифицированные масс-спектрометрическим методом, способны связываться с реактивами (IgE-антителами) сыворотки крови пациентов с аллергическим ринитом.

Ключевые слова: *аллергический ринит, Staphylococcus aureus, spl-оперон, SplA-протеиназа, 2D-иммуноблоттинг, протеом.*

STIMULATING ROLE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS *SplA*-PROTEINASE IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC TYPE OF IMMUNE REACTIONS IN BACTERIOUS CARRIERS WITH ALLERGIC RHINITIS

Tyurin Yuriy A., Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of Laboratory, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 67 Bol'shaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia, Republic of Tatarstan, tel.: +7-903-314-07-02, e-mail: tyurin.yurii@yandex.ru.

Isaeva Guzel Sh., Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 67 Bol'shaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia, Republic of Tatarstan; Head of Department, Kazan State Medical University, 49 Butlerova St., Kazan, 420012, Russia, Republic of Tatarstan, tel.: +7-917-293-77-23, e-mail: guzelleisaeva@yandex.ru.

Khayrullin Ruslan Z., Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 67 Bol'shaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia, Republic of Tatarstan, tel.: +7-917-938-36-38, e-mail: khayrullinz@gmail.com.

Sharifullina Alsu A., Cand. Sci. (Med.), allergologist, Specialized clinic for infectious and allergic diseases, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 67 Bol'shaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia, Republic of Tatarstan, tel.: +7-917-255-26-32, e-mail: alsusha74@mail.ru.

Among the allergens involved in the development of allergic rhinitis, glycoproteins are found that are contained not only in the particles of inhaled air, but also in the vital products of the nasal microbiota, which colonizes the nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. Among proteolytic enzymes, secreted bacterial serine Spl proteinase of *Staphylococcus aureus* are of significant interest. The study aimed to study the potentiation of the Th2 profile of the immune response to Spl serine proteinase of *Staphylococcus aureus*, as an important representative of the microbiota of the mucous membranes of the upper respiratory tract in patients with allergic rhinitis. Results and discussion. The spl operon genes are transcribed at a 5,5 kb genome site. It has been established that in patients with allergic rhinitis, *Staphylococcus aureus* isolates containing from 2 to 4 spl-operon genes, as well as isolates containing one spl-operon (splA) gene, dominate. It was shown that the resulting recombinant *Staphylococcus aureus* SplA proteinase can induce high levels of Th2-type cytokines in patients with allergic rhinitis. *Staphylococcus aureus* secretoma Spl-proteinases, identified by mass spectrometry, can bind to serum reactins (IgE antibodies) in patients with allergic rhinitis.

Key words: allergic rhinitis, *Staphylococcus aureus*, spl-operon, SplA-proteinase, 2D-immunoblot, proteome.

Введение. Аллергический ринит (АР) является одним из распространенных аллергических заболеваний человека, которое характеризуется наличием клинических симптомов: существенное нарушение носового дыхания, ринорея (слизистые выделения из полости носа), чихание и зуд [6].

В патогенезе АР первоначальное воздействие аллергенов и сенсибилизация запускают клеточный каскад из антигенпрезентирующих клеток (АПК), Т- и В-лимфоцитов, что приводит к формированию пула аллерген-специфических Т-клеток памяти и аллерген-специфических IgE антител (реагинов). В классическом виде повторное воздействие аллергенов приводит к связыванию IgE на тучных клетках, запуская каскад реакций, приводящих к выделению важнейшего медиатора гиперчувствительности – гистамина, и развитию острых симптомов ринита.

Однако среди распространенных аллергенов, участвующих в развитии АР, выделяют гликопротеины, содержащиеся не только в частицах вдыхаемого воздуха, но и в продуктах жизнедеятельности назальной микробиоты, колонизирующей слизистую носа у таких пациентов. Существенную роль в процессе начальной сенсибилизации при АР могут играть протеазы, которые облегчают доступ других аэроаллергенов к АПК слизистой оболочки носа путем расщепления плотных соединений в эпителии дыхательных путей и активации эпителиальных клеток [12].

Среди таких протеолитических ферментов существенный интерес представляют секретируемые бактериальные сериновые Spl протеиназы *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), который является одним из доминирующих таксонов в составе микробиоты слизистой носа у пациентов с различными формами АР.

В ряде экспериментальных исследований было установлено, что сериновые протеиназы Spl-типа могут индуцировать Th2-иммунный ответ (на мышинной модели) при внутритрахеальном введении. При этом происходило развитие аллергического воспаления в легочной ткани и продукция в дренирующих лимфатических узлах специфических IgE и цитокинов Th2-профиля [16, 18].

Многие неизученные компоненты бактериальной микробиоты верхних дыхательных путей могут выступать потенциальными триггерами сдвига иммунного ответа по Th2-типу и, вероятно, способствовать хроническому течению аллергических заболеваний дыхательных путей [11]. Однако роль белков компонентов микробиоты, в частности, протеиназ *Staphylococcus aureus*, в потенцировании Th2-типа иммунного ответа у пациентов с проявлениями респираторной аллергии не изучена.

Цель: изучить потенцирование профиля Th2-типа иммунного ответа на Spl-протеиназы *Staphylococcus aureus* как значимого представителя микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с аллергическим ринитом.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 65 пациентов с диагнозом «круглогодичный аллергический ринит» (при сенсибилизации к бытовым аллергенам – клещи домашней пыли, и эпидермальным – перхоть животных) и 65 человек с сезонным АР. В возрастной структуре пациентов с АР преобладали взрослые и подростки (всего 65,7 %), дети составили 34,3 %. Пациенты были разделены также на 2 группы – бактерионосителей с преимущественно интермиттирующим АР (ИАР) (сезонный, острый) и персистирующим АР (ПАР) (круглогодичный, хронический, длительный). Группу контроля составили здоровые бактерионосители *S. aureus* (n = 50 человек) и здоровые *S. aureus*-негативные лица (n = 20 человек), у которых в слизистой носа этот микроорганизм не обнаружен.

Исследованы образцы сыворотки и клетки крови, биоматериал со слизистой носа пациентов с АР и здоровых бактерионосителей *S. aureus* и здоровых лиц – не носителей *S. aureus*.

Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора. Все пациенты дали письменное информированное согласие.

Изучены 180 изолятов *S. aureus*, выделенные со слизистой носа и носоглотки от бактерионосителей: 1) больных АР, 2) здоровых лиц. Титр выделения *S. aureus* составил от 10^4 – 10^6 КОЕ/тампон.

Бактериологическое исследование. Проведено на базе лаборатории микробиологии ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора. Мазки со слизистой носа засеивали на питательные среды: 5 % кровяной агар, желточно-солевой агар и среду Сабуро согласно рекомендациям [3]. Идентификацию штаммов осуществляли программно-аппаратным методом MALDI BioTyrer («BrukerDaltonics», США) при значениях параметра Score 2,3–3,0.

Детекция генов *Spl*-оперона в геноме *S. aureus*. Осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора специфических праймеров, представленных для детекции генов секретируемых *Spl*-протеиназ (*splA*–*splF*) по последовательностям и протоколу проведения ПЦР, как указано в работе М. Zdzaliki соавторов (2012) [20]. Праймеры синтезированы в ЗАО «Синтол» (Россия).

Получение белковых экстрактов *S. aureus*. 2D-электрофорез. Изоляты *S. aureus* культивировали 12 часов в среде 199 с добавлением 1 % глюкозы при 37° С. Культуральную жидкость (КЖ) центрифугировали при 7 000 об/мин для осаждения основной массы клеток при 4° С.

Для извлечения внеклеточных белков *S. aureus* использовали метод осаждения трихлоруксусной кислотой из КЖ. КЖ пропускали через мембранный фильтр (22 мкм), затем к очищенной фракции КЖ вносили 33 мл холодной 100 % трихлоруксусной кислоты, инкубировали на льду 30 мин, белки отделяли центрифугированием 30 мин при 13,2 000 об/мин. Белковый осадок промывали ацетоном. Полученный осадок растворяли в 300 мкл растворителя белка (8 молярная мочевиная; 3,0 % 3-(3-холамидопропил) диметиламмоний-3-пропансульфонат (CHAPS); 2,0 % NP40; 0,2 % амфолитов, pH 3-10; 50 ммоль дитиотреитола; 10 ммоль трис, pH 8,5).

Отбирали аликвоты, содержащие по 150 мкг белка, в первом направлении проводили изоэлектрофокусирование белков (30 мкг белка на стрип) на коммерческих стрипах (immobilized pH gradient (IPG)) 17 см, pH 4–11 («Bio-Rad», США), далее проводили активную регидратацию (12 часов) и изоэлектрофокусировку (8 часов) на приборе «Protean12 IEFcell» («Bio-Rad», США). Во втором направлении проводили градиентный электрофорез в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия (SDS-ПААГ, от 9 до 16 %) в течение 5 часов при температуре 10° С. Белки окрашивали флуоресцентным красителем «Flamingo» («Bio-Rad», США) в соответствии с инструкциями производителя. Гели сканировали с использованием сканера «Typhoon 9500» («GE Healthcare», США).

2D-Иммуноблотинг. После проведения 2D-электрофореза разделенные белковые пятна переносили на мембрану PVDF. После блокировки 5,0 % сухим обезжиренным молоком в Трис-НСl буфере (20 ммоль трис-НСl, 137 ммоль NaCl, 0,1 % объем/объем Твин-20 [pH 7,6]), мембраны обрабатывали сывороточными антителами путем инкубации с пулированной сывороткой пациентов с АР в разведении (1 : 10 000). Иммуноглобулины IgG4, IgE определяли вторичными мышинными антителами против IgG4 человека, конъюгированными с пероксидазой («Abscam», Великобритания) в концентрации 0,2 мкг/мл и мышинными моноклональными антителами против IgE человека в концентрации 0,3 мкг/мл, и визуализировали с помощью хемилюминесцентного субстрата с максимальной чувствительностью Super-Signal West Femto («Thermo Fisher Scientific Inc.», США).

Идентификация белка. Белки *S. aureus*, соответствующие зонам детекции IgG4, IgE антител, идентифицировали путем сопоставления 2D-иммуноблотов с окрашенными 2D-гелями. Соответствующие белковые пятна вырезали из геля и идентифицировали с помощью масс-спектрометрии.

Масс-спектрометрическую идентификацию проводили с помощью масс-спектрометра «MaXis impact» («Bruker», Германия). Полученные пептиды разделяли на хроматографе «UltiMate 3000 UHPLC» («Thermo Fisher Scientific Inc.», США). Элюированные пептиды водили в масс-спектрометр с помощью источника ионизации «Captive Spray» («Bruker», Германия), диапазон детектируемых масс 50–2200 m/z, режим autoMS/MS. Масс-спектры анализировали с помощью программы «Data Analysis 4.1» («Bruker Daltonics», Германия), по полученным масс-листам белки идентифицировали с помощью программы «Mascot 2.4.0».

Получение рекомбинантной стафилококковой сериновой протеиназы – *rSplA-Strep-tag II*.

Для получения экспрессионной конструкции использован плазмидный вектор «pASG-IBA2» («IBA GmbH», Германия). Фрагмент гена *splA*, кодирующий зрелую сериновую *SplA* протеиназу без сигнального пептида (SP), амплифицировали с помощью ПЦР из геномной ДНК референс-штамма *S. aureus* 8325-4 и клонировали по протоколу, представленному в руководстве [13]. После инкубации на чашках с LB-агаром, содержащим 5-бromo-4-хлоро-3-индоил-бета-D-галактопиранозид (X-Gal), отбирали трансформанты в виде белых колоний *E. coli* и выделяли плазмидную ДНК. Белковый профиль рекомбинантных клонов анализировали методом SDS-PAGE электрофореза. Очистку продуцируемого рекомбинантного белка осуществляли коммерческой системой «Strep-tag» по рекомендациям, представленным в протоколе руководства [13].

Выделение мононуклеаров периферической крови и их стимуляция рекомбинантной инактивированной протеиназой *rSplA-Strep (tag)* и белком А (protein A) *S. aureus*. Выделение мононуклеаров крови (МК) проводили из периферической крови здоровых добровольцев (n = 10) и пациентов с АР (n = 10) после информированного согласия. Кровь забирали в пробирки, содержащие антикоагулянт (гепарин), МК выделяли в градиенте плотности фиколл-урографина ($\rho = 1,077$ г/мл) по методу А. Воуум. Полученную фракцию МК вносили в питательную среду «RPMI-1640» («Gibco», «Thermo Fisher Scientific Inc.», США) до концентрации 2×10^6 клеток/мл. Оценку жизнеспособности клеток проводили на автоматическом анализаторе в соответствии с методикой производителя. Полученную клеточную массу разводили 10,0 мл питательной среды «RPMI 1640» с L-глутамином («Gibco», «Thermo Fisher Scientific Inc.», США), содержащей 200 ед/мл пенициллина, 200 мкг/мл стрептомицина, 1,0 ммоль пирувата натрия, 50 нмоль β -меркаптоэтанола и 5 % человеческой сыворотки. Клетки инкубировали в течение 3 суток во флаконах для культивирования, 75 см³ («Thermo Fisher Scientific Inc.», США) при 37° С в газовой среде, содержащей 5 % CO₂ при 95 % влажности [2]. В качестве стимуляторов применяли полученную рекомбинантную термоинактивированную *SplA*-протеиназу и белок А (protein A) *S. aureus* («Sigma-Aldrich», США) в концентрации 5 мкг/мл. Контрольные культуры МК инкубировали в отсутствие бактериальных антигенов. После окончания инкубации МК отделяли центрифугированием, а полученные супернатанты отбирали в объеме 250,0 мкл и сохраняли при температуре -70° С.

Концентрация цитокинов ИЛ-17, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИНФ- γ , TGF- β , TNF- α . Определяли методом мультиплексного анализа на автоматическом анализаторе «Bio-Plex 200», («Bio-Rad», США) с помощью программы «Bio-PlexManager 5.0» («Bio-Rad», США).

Изменение концентрации цитокинов в супернатантах КЖ культуры клеток (ДКс) рассчитывали как разницу между концентрацией цитокинов в культуре стимулированных бактериальным антигеном клеток и концентрацией цитокинов в культуре нестимулированных клеток.

Статистическая обработка. Использовали средства параметрической и непараметрической статистики. Статистический анализ проводили в программе «GraphPadPrism 5.0» (2007) («GraphPad Software», США). Расчет 95 % доверительного интервала (95 % CI) осуществляли по методу Р. Ньюкомба (1998) с помощью бесплатного веб-ресурса для статистических вычислений «VassarStats».

Биоинформативный анализ. Поиск гомологичных *SplA*-протеиназе белков проводили, используя ресурс, представляющий собой инструмент для выравнивания и поиска последовательностей на основе базы данных Universal Protein Resource (UniProt) [19].

Результаты исследования и их обсуждение. По клинико-анамнестическим данным установлено, что в группе пациентов с ПАР выявлено преобладание наследственной отягощенности по материнской линии и линиям обоих родителей по сравнению с группой пациентов с ИАР. Результаты исследования иммунологического статуса, включающего в себя цитокиновый профиль, а также клеточный состав риноцитограммы в группах пациентов с АР, представлен в таблице 1.

Таблица 1

Иммунологические особенности пациентов с АР

Критерий	ПАР (n = 66)	ИАР (n = 65)	p
Эозинофилы по риноцитограмме, %	27,65 ± 4,54*	19,5 ± 3,32	0,035
Нейтрофилы по риноцитограмме, %	14,82 ± 2,5	15,9 ± 2,6	0,15
Эозинофилы в периферической крови, %	4,9 ± 0,8	6,3 ± 1,1	0,06
Концентрация иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке периферической крови, МЕ/мл	103,65 ± 12,3*	75,3 ± 6,91	0,025
Концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови, пг/мл	0,73 ± 0,03*	0,4 ± 0,05	0,038
Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови, пг/мл	0,58 ± 0,04*	0,36 ± 0,04	0,039
Концентрация TGF-β в сыворотке крови, пг/мл	17000,0 ± 306,0	35900,0 ± 471,0**	0,028

Примечание: M ± SD, t-критерий, различия достоверны: * при p ≤ 0,05 и ** при p ≤ 0,01

Особенностью, выявленной в данном исследовании, является высокий уровень трансформирующего ростового фактора бета-цитокина (TGF-β) с провоспалительной активностью, участвующего в пролиферации, дифференцировке и модуляции иммунного ответа у пациентов с ИАР (сезонный). Установлено, что TGF-β в кооперации с ИЛ-10 способствует развитию T_{рег} лимфоцитов [1]. Уровень TGF-β обратно коррелировал с возрастом пациентов. Чем старше возраст пациентов, тем менее выражен уровень этого цитокина в сыворотке при развитии аллергического воспаления у пациентов с ИАР. TGF-β – один из цитокинов, который обеспечивает подавление иммунных реакций, что особенно выражено при ИАР [4].

У пациентов с ПАР отмечен высокий уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 в сыворотке крови по сравнению с ИАР. При ПАР характерен более высокий уровень общего IgE в сыворотке крови.

Распространенность генов *spl*-оперона, кодирующих протеазы в изолятах *S. aureus*. Учитывая, что у 90,6 % пациентов с ПАР и у 68,9 % с ИАР слизистая оболочка носа колонизируется штаммами *S. aureus*, изучили распространенность генов *spl*-оперона, кодирующего протеазы в выделенных штаммах (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность генов *spl*-оперона в изолятах *S. aureus*, выделенных от бактерионосителей

Целевые гены <i>spl</i> -оперона	(Абс.ч), % (95 % CI) изолятов <i>S. aureus</i> бактерионосителей		
	Изоляты от пациентов с ПАР (n = 65)	Изоляты от пациентов с ИАР (n = 65)	Изоляты от здоровых бактерионосителей (n = 50)
<i>splA</i>	(50) 77,0 (64,5–86,1)*	(2) 3,0 (0,5–11,6)*	(6) 12,0 (5–25,0)
<i>splB</i>	(35) 54,0 (41,1–61,1)*	(1) 2,0 (0,08–9,4)	(3) 6,0 (1,5–17,5)
<i>splF</i>	(15) 23,0 (14,0–35,5)	н. о.	н. о.
<i>splD-splE</i>	(34) 52,0 (40,0–65,0)*	(13) 20,0 (11,5–32,1)	(13) 25,0 (15,0–41,0)
<i>splB-splC-splE-splF</i>	(37) 57,0 (44,1–69,0)*	(16) 25,0 (15,1–37,1)	н. о.
<i>splA-splF-splC-splB</i>	(51) 79,0 (66,2–87,3)*	(18) 28,0 (18,0–40,4)	н. о.
<i>Spl</i> -негативные	(14) 22,0 (13,0–34,0)	(15) 23,0 (14,0–35,5)	(28) 56 (41,4–70,0)*

Примечание: н.о. – праймер-специфические участки генов не определялись; * – различия достоверны между группами по χ² – тесту

Установлено, что назальные штаммы, содержащие только 1 ген *spl*-оперона (*splA*), доминируют при ПАР, на втором месте по распространенности выявлены изоляты, содержащие только 1 ген *splB*, и на третьем по частоте распространенности – изоляты, содержащие *splF* (табл. 2).

Другая часть изолятов, выделяемых от пациентов с АР, содержала 2 или 4 гена *spl*-оперона. Изолятов, содержащих по 4 гена *spl*-оперона (*splB*, *splC*, *splE*, *splF*), было выделено больше при ПАР, чем при ИАР. Еще одной важной особенностью изолятов *S. aureus*, выделенных от пациентов с АР, была меньшая (почти в 2 раза) частота встречаемости штаммов негативных по генам *spl*-оперона по сравнению со здоровыми бактерионосителями (табл. 2).

Для идентификации *Spl*-протеиназ *S. aureus* были отобраны 2 штамма от бактерионосителей. Связывание сывороточных *IgE* и *IgG4*-антител с внеклеточным протеомом двух изолятов *S. aureus* анализировали с помощью 2D-иммуоблоттинга. Для этого использовали пулированную сыворотку, полученную от 5 пациентов с ПАР и 5 пациентов с ИАР, в которой концентрации сывороточного *IgE* была выше 95 МЕ/мл. Выявлено, что *IgE*-связывание с достаточно выраженным сигналом было расположено в областях, содержащих *Spl*-сериновые протеиназы *S. aureus*. При использовании конъюгата к *IgG4* также установлено связывание иммуноглобулинов этого класса сывороток пациентов к областям, содержащим *Spl*-протеиназы, с таким же выраженным сигналом.

В результате создания генетических конструкций на основе плазмидного вектора, трансформации компетентных клеток *Escherichia coli* был отобран один клон, продуцирующий рекомбинантную протеиназу *SplA* (*rSplA*) с синтетическим пептидом из 8 аминокислот (Trp-Ser-His-Pro-Gln-Phe-Glu-Lys), представляющий собой специальный тэг (Strep-tag II). Этот тэг проявляет высокое сродство к специально сконструированному стрептавидину и необходим для очистки и выделения фермента. Молекулярная масса полученной рекомбинантной *SplA*-протеиназы со Strep-tagII по данным SDS-PAGE электрофореза составила 24,0 кДа, расчетная *pI* = 8,0. Проведенный биоинформатический поиск гомологичных *SplA*-протеиназе белков у других бактериальных таксонов показал, что гомологичные в разной степени сериновые протеиназы выявлены у таких бактерий, как *Enterobacter hormaechei* (гомология 80,0 %), *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis* (гомология 60,4 %), *Staphylococcus hyicus* (гомология 50,2 %), *Corallococcus sp.* (гомология 46,8 %), *Staphylococcus saccharolyticus* (гомология 44,3 %) и *Staphylococcus saprophyticus* (гомология 41,9 %), многие из которых являются секретлируемыми и относятся к группе Peptidase_S1B. У вида *Enterobacter hormaechei* выявлен фрагмент сериновой протеазы гомологичный на 80 % (на участке 54 а.о.) *SplA*-протеиназе *S. aureus*. Гомология между *Spl*-протеиназами *S. aureus* составляет от 94,0 до 43,9 % [17].

Особенности цитокинового профиля культур МК периферической крови при стимуляции полученной *rSplA*-протеиназой у пациентов с АР. В ответ на стимуляцию белком А *S. aureus* культуры МК периферической крови здоровых лиц значимо усиливали продукцию Th1/Th17 цитокинов (ИНФ- γ , ИЛ-17) по сравнению со стимуляцией рекомбинантной *Spl*-протеиназой *S. aureus*. Так, концентрация ИНФ- γ при стимуляции культуры МК клеток крови от здоровых доноров рекомбинантной *SplA*-протеиназой составила $46,7 \pm 7,6$ пг/мл, от больных с АР – $8,9 \pm 1,2$ пг/мл. При стимуляции белком А *S. aureus* культуры МК от здоровых лиц продукция ИНФ- γ составила $150,0 \pm 9,6$ пг/мл, а при стимуляции от больных АР – $63,9 \pm 5,6$ пг/мл ($p < 0,05$). Такая же закономерность характерна для концентрации ИЛ-17 в культуре МК. Так, при стимуляции *rSplA*-протеиназой культуры МК здоровых доноров концентрация ИЛ-17 составила $75,0 \pm 4,6$ пг/мл, а при стимуляции МК от больных АР – $23,4 \pm 3,6$ пг/мл. При стимуляции белком А *S. aureus* концентрация ИЛ-17 в стимулированной культуре МК от здоровых лиц достигала $165,0 \pm 5,6$ пг/мл, а в стимулированной культуре МК от больных АР – $68,4 \pm 9,6$ пг/мл. Таким образом, установлено, что стимуляция МК периферической крови пациентов с АР рекомбинантной *Spl*-протеиназой *S. aureus* по сравнению с белком А вызывает значимо меньший Th1/Th17-цитокиновый ответ.

Рекомбинантная *SplA*-протеиназа со Strep-tag II *S. aureus*, в отличие от белка А *S. aureus*, менее активно стимулировала продукцию Th1/Th17 цитокинов в культуре МК периферической крови здоровых лиц, чем белок А, при этом продукцию Th2-цитокинового профиля она активировала в МК клетках более активно (ИЛ-5, ИЛ-13).

При стимуляции культуры МК периферической крови, полученных от больных с АР, рекомбинантной *Spl*-протеиназой установлена продукция преимущественно Th2-цитокинов (ИЛ-13, ИЛ-5, ИЛ-4), чем при стимуляции этих клеток белком А *S. aureus*.

Заключение. Гены *spl*-оперона транскрибируются на участке генома размером 5,5 kb. Экспрессия генов этого оперона у *S. aureus* контролируется системой регуляторных генов *agr*, которая регулирует образование факторов вирулентности. В ранее проведенных исследованиях показано, что для штаммов *S. aureus*, выделенных от человека, характерно наличие в геноме расщепленного *spl*-оперона, в котором могут быть 1–2 гена этих протеаз [8, 17]. В данном исследовании установлено, что при аллергическом рините преобладают изоляты, содержащие от 2 до 4 генов *spl*-оперона,

а также изоляты, содержащие 1 ген *spl*-оперона (*splA*), например, выделенные у пациентов с персистирующим аллергическим ринитом. Многие из бактерий, имеющих гомологичные *SplA*-протеиназные ферменты, относящиеся к группе Peptidase_S1B, являются условно-патогенными для человека, а роль других в патологии пока не изучена, некоторые из них встречаются в почве и окружающей среде.

Открытие того факта, что *spl*-протеазы как белки секрета *S. aureus* могут вызывать аллергические реакции, является особо примечательным свойством, поскольку естественный адаптивный иммунный ответ к большинству антигенов стафилококков в основном имеет Th1/Th17-направленность [14, 21]. Белок А *S. aureus* является типичным антигеном в этом отношении, как было подтверждено в данном исследовании. Цитокин ИЛ-17 имеет важное значение для бактериального клиренса *S. aureus* у бактерионосителей. Отмечено, что пациенты с генетическими дефектами, ухудшающими Th17-ответ, имеют рецидивирующие тяжелые инфекции, вызванные *S. aureus*, следовательно, отклонение иммунного ответа от Th1/Th17 в сторону Th2-цитокинного ответа может способствовать бактериальной персистенции *S. aureus* [7, 9, 10, 15].

Многие бактерии выделяют протеиназы, которые участвуют в расщеплении белка хозяина для получения питательных веществ. Открытие аллергенной природы *Spl*-протеиназ *S. aureus* ставит вопрос о том, может ли индуцируемое ими отклонение иммунного ответа от защитного Th1/Th17-типа и смещение его у пациентов с аллергическим ринитом в сторону Th2-иммунного ответа способствовать реализации дополнительной функции этих ферментов, заключающейся в перенастройке местного иммунного ответа для повышения выживаемости и персистенции. Данный механизм манипуляцией иммунным ответом показан при изучении антигенов *Aspergillus fumigatus*, известного аллергена дыхательных путей человека [5].

До представленного исследования систематическое изучение потенциально аллергенных белков *S. aureus* на группе пациентов с аллергическими ринитами не проводилось. В данной работе показано, что *Spl*-протеиназы *S. aureus* выступают в роли бактериальных аллергенов у пациентов с аллергическим ринитом и обладают аллергенными свойствами, потому что они могут индуцировать синтез IgE и способны вызывать Th2-тип цитокинового ответа в человеческих мононуклеарах, а изоляты, выделенные от бактерионосителей со слизистой носоглотки, в составе генома содержат вариабельное количество генов *spl*-оперона.

Список литературы

1. Просекова, Е. В. Структура цитокинового профиля назального секрета при аллергическом рините у детей / Е. В. Просекова, С. Ю. Нетесова, Н. Р. Забелина, В. А. Сабыныч // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 38–41.
2. Семикина, Е. Л. Методические возможности оценки активации лимфоцитов *in vitro* / Е. Л. Семикина, Т. В. Родионова, Р. Ш. Закиров, Е. Г. Филянская, Н. А. Маянский // Иммунология. – 2014. – Т. 35, № 2. – С. 85–88.
3. Степанова, Э. Д. Модификация питательных средств для выделения и идентификации условно патогенных микроорганизмов / Э. Д. Степанова, Ю. Р. Юносова, М. М. Меджидов, В. Г. Горелова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 2. – С. 117–119.
4. Тюрин, Ю. А. Клинико-иммунологические особенности пациентов с различными формами аллергических ринитов при сенсibilизации микробными, бытовыми и пыльцевыми аллергенами / Ю. А. Тюрин, И. Д. Решетникова, А. А. Шарифуллина, Е. В. Агафонова, Р. С. Фассахов // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 211–217.
5. Balenga, N. A. A fungal protease allergen provokes airway hyper-responsiveness in asthma / N. A. Balenga, M. Klichinsky, Z. Xie, E. C. Chan, M. Zhao, J. Jude, M. Laviolette, R. A. Panettieri Jr, K. M. Druey // Nat. Commun. – 2015. – № 6. – P. 6763. doi: 10.1038/ncomms7763.
6. Bousquet, J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) / J. Bousquet // Allergy. – 2008. – Vol. 63. – P. 1052–1055. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
7. Bröker, B. M. Immune control of *Staphylococcus aureus*-regulation and counter-regulation of the adaptive immune response / B. M. Bröker, S. Holtfreter, I. Bekeredjian-Ding // Int. J. Med. Microbiol. – 2014. – Vol. 304, № 2. – P. 204–214. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.11.008.
8. Gimza, B. D. Mapping the global network of extracellular protease regulation in *Staphylococcus aureus* / B. D. Gimza, M. I. Larias, B. G. Budny, L. N. Shaw // mSphere. – 2019. – Vol. 4, № 5. – P. e00676–19. doi:10.1128/mSphere.00676-19.
9. Cho, J. S. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice / J. S. Cho, E. M. Pietras, N. C. Garcia, R. I. Ramos, D. M. Farzam, H. R. Monroe, J. E. Magorien, A. Blauvelt, J. K. Kolls, A. L. Cheung, G. Cheng, R. L. Modlin, L. S. Miller // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, № 5. – P. 1762–1773. doi: 10.1172/JCI40891.

10. Cook, M. C. Primary immune deficiencies affecting lymphocyte differentiation : lessons from the spectrum of resulting infections / M. C. Cook, S. G. Tangye // *Int. Immunol.* – 2009. – Vol. 21, № 9. – P. 1003–1011. doi: 10.1093/intimm/dxp076.
11. Davis, M. F. Staphylococcus aureus colonization is associated with wheeze and asthma among US children and young adults / M. F. Davis, R. D. Peng, M. C. McCormack, E. C. Matsui // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135, № 3. – P. 811–813. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.052.
12. Eifan, A. O. Pathogenesis of rhinitis / A. O. Eifan, S. R. Durham // *Clin. Exp. Allergy.* – 2016. – Vol. 46, № 9. – P. 1139–1151. doi: 10.1111/cea.12780.
13. Expression and purification of proteins using Strep-tag and/or 6xHistidine-tag. A comprehensive manual – 2005, Version PR02–0007 / IBA, BioTagnology, Headquarters IBA. – Göttingen : IBA GmbH, 2005. – 62 p.
14. Kolata, J. B. The fall of a dogma? Unexpectedly high T cell memory response to Staphylococcus aureus in humans/ J. B. Kolata, I. Kühbandner, C. Link, N. Normann, C. H. Vu, L. Steil, C. Weidenmaier, B. M. Bröker // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 212, № 5. – P. 830–838. doi: 10.1093/infdis/jiv128.
15. Milner, J. D. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome / J. D. Milner, J. M. Brenchley, A. Laurence, A. F. Freeman, B. J. Hill, K. M. Elias, Y. Kanno, C. Spalding, H. Z. Elloumi, M. L. Paulson, J. Davis, A. Hsu, A. I. Asher, J. O'Shea, S. M. Holland, W. E. Paul, D. C. Douek // *Nature.* – 2008. – Vol. 452, № 7188. – P. 773–776. doi: 10.1038/nature06764.
16. Popowicz, G. M. Functional and structural characterization of Spl proteases from Staphylococcus aureus / G. M. Popowicz, G. Dubin, J. Stec-Niemczyk, A. Czarny, A. Dubin, J. Potempa, T. A. Holak // *Journal of molecular biology.* – 2006. – Vol. 358, № 1. – P. 270–279.
17. Reed, S. B. Molecular characterization of a novel Staphylococcus aureus serine protease operon / S. B. Reed, C. A. Wesson, L. E. Liou, W. R. Trumble, P. M. Schlievert, G. A. Bohach, K. W. Bayles // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69, № 3. – P. 1521–1527. doi: 10.1128/IAI.69.3.
18. Stentzel, S. Spls are pacemakers of allergic airway reactions to Staphylococcus aureus / S. Stentzel, A. Teufelberger, M. Nordengrün, J. Kolata, F. Schmidt, K. van Crombruggen, S. Michalik, J. Kumpfmüller, S. Tischer, T. Schweder, M. Hecker, S. Engelmann, U. Völker, O. Krysko, C. Bachert, B. M. Bröker // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2016. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.045.
19. The Uni Prot Consortium, UniProt: a worldwide hub of protein knowledge // *Nucleic Acids Research.* – 2019. – Vol. 47, Issue D1. – P. D506–D515. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/nar/gky1049>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.04.2020.
20. Zdzalik, M. Prevalence of genes encoding extracellular proteases in Staphylococcus aureus – important targets triggering immune response in vivo / M. Zdzalik, A. Y. Karim, K. Wolski, P. Buda, K. Wojcik, S. Brueggemann, P. Wojciechowski, S. Eick, A. M. Calander, I. M. Jonsson, M. Kubica, K. Polakowska, J. Miedzobrodzki, B. Wladyka, J. Potempa, G. Dubin // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2012. – Vol. 66, № 2. – P. 220–229. doi: 10.1111/j.1574–695X.2012.01005.x.
21. Zielinski, C. E. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β / C. E. Zielinski, F. Mele, D. Aschenbrenner, D. Jarrossay, F. Ronchi, M. Gattorno, S. Monticelli, A. Lanzavecchia, F. Sallusto // *Nature.* – 2012. – Vol. 484 (7395). – P. 514–518. doi: 10.1038/nature10957. PMID: 22466287.

References

1. Prosekova E. V., Netesova S. Yu., Zabelina N. R., Sabynych V. A., Sotnichenko S. A. Struktura tsitokinovogo profilya nazal'nogo sekreta pri allergicheskom rinite u detey [The cytokine profile structure of nasal secretion in children's allergic rhinitis]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal [Pacific Medical Journal]*, 2014, no. 1, pp. 38–41.
2. Semikina E. L., Rodionova T. V., Zakirov R. Sh., Filyanskaya E. G., Mayanskiy N. A. Metodicheskie vozmozhnosti otsenki aktivatsii limfotsitov in vitro [Methodical possibilities of evaluating the activation of lymphocytes in vitro]. *Immunologiya [Immunology]*, 2014, vol. 35, no. 2, pp. 85–88.
3. Stepanova E. D., Yunosova Yu. R., Medzhidov M. M., Gorelova V. G. Modifikatsiya pitatel'nykh sredstv dlya vydeleniya i identifikatsii uslovnopatogennykh mikroorganizmov [Modifications of nutrient media for the isolation and identification of clinically important opportunistic microorganisms]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*, 2012, no. 2, pp. 117–119.
4. Tyurin Yu. A., Reshetnikova I. D., Sharifullina A. A., Agafonova E. V., Fassakhov R. S. Kliniko-immunologicheskie osobennosti patsientov s razlichnymi formami allergicheskikh rinitov pri sensibilizatsii mikrobnymi, bytovymi i pyl'tsevymi allergenami [Clinical and immunological features of patients with various forms of allergic rhinitis under sensitization by microbial, domestic and pollen allergens]. *Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]*, 2018, no. 6, pp. 211–217.
5. Balenga N. A., Klichinsky M., Xie Z., Chan E. C., Zhao M., Jude J., Laviolette M., Panettieri R. A. Jr., Druey K. M. A fungal protease provokes airway hyper-responsiveness in asthma. *Nat Commun*, 2015, no. 6, p. 6763. doi: 10.1038/ncomms7763.
6. Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *Allergy*, 2008, vol. 63, pp. 1052–1055. doi: 10.1111/j.1398–9995.2007.01620.x.

7. Bröker B. M., Holtfreter S., Bekeredjian–Ding I. Immune control of *Staphylococcus aureus*-regulation and counter-regulation of the adaptive immune response. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2014, vol. 304, no. 2, pp. 204–214. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.11.008.
8. Gimza B. D., Larias M. I., Budny B. G., Shaw L. N. Mapping the global network of extracellular protease regulation in *Staphylococcus aureus*. *mSphere*, 2019, vol. 4, no. 5, pp. e00676-19. doi:10.1128/mSphere.00676-19.
9. Cho J. S., Pietras E. M., Garcia N. C., Ramos R. I., Farzam D. M., Monroe H. R., Magorien J. E., Blauvelt A., Kolls J. K., Cheung A. L., Cheng G., Modlin R. L., Miller L. S. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. *J. Clin. Invest.*, 2010, vol. 120, no. 5, pp. 1762–1773. doi: 10.1172/JCI40891.
10. Cook M. C., Tangye S. G. Primary immune deficiencies affecting lymphocyte differentiation: lessons from the spectrum of resulting infections. *Int. Immunol.*, 2009, vol. 21, no. 9, pp. 1003–1011. doi: 10.1093/intimm/dxp076.
11. Davis M. F., Peng R. D., McCormack M. C., Matsui E. C. *Staphylococcus aureus* colonization is associated with wheeze and asthma among US children and young adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, vol. 135, no. 3, pp. 811–813. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.052.
12. Eifan A. O., Durham S. R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 2016, vol. 46, no. 9, pp. 1139–1151. doi: 10.1111/cea.12780.
13. Expression and purification of proteins using Strep-tag and/or 6xHistidine-tag. A comprehensive manual - 2005, Version PR02–0007. IBA, BioTagnology, Headquarters IBA, Göttingen, IBA GmbH, 2005, 62 p.
14. Kolata J. B., Kühbandner I., Link C., Normann N., Vu C. H., Steil L., Weidenmaier C., Bröker B. M. The fall of a dogma? Unexpectedly high T cell memory response to *Staphylococcus aureus* in humans. *J. Infect. Dis.*, 2015, vol. 212, no. 5, pp. 830–838. doi: 10.1093/infdis/jiv128.
15. Milner J. D., Brenchley J. M., Laurence A., Freeman A. F., Hill B. J., Elias K. M., Kanno Y., Spalding C., Elloumi H. Z., Paulson M. L., Davis J., Hsu A., Asher A. I., O’Shea J., Holland S. M., Paul W. E., Douek D. C. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2008, vol. 452, no. 7188, pp. 773–776. doi: 10.1038/nature06764.
16. Popowicz G. M., Dubin G., Stec-Niemczyk J., Czarny A., Dubin A., Potempa J., Holak T. A. Functional and structural characterization of Spl proteases from *Staphylococcus aureus*. *J. Mol. Biol.*, 2006, vol. 358, no. 1, pp. 270–279.
17. Reed S. B., Wesson C. A., Liou L. E., Trumble W. R., Schlievert P. M., Bohach G. A., Bayles K. W. Molecular characterization of a novel *Staphylococcus aureus* serine protease operon. *Infect. Immun.*, 2001, vol. 69, no. 3, pp. 1521–1527. doi: 10.1128/IAI.69.3.
18. Stentzel S., Teufelberger A., Nordengrün M., Kolata J., Schmidt F., van Crombruggen K., Michalik S., Kumpfmüller J., Tischer S., Schweder T., Hecker M., Engelmann S., Völker U., Krysko O., Bachert C., Bröker B. M. Spl proteases are pacemakers of allergic airway reactions to *Staphylococcus aureus*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.045.
19. The UniProt Consortium, UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. *Nucleic Acids Research.* – 2019, vol. 47, Is. D1, no. 08, pp. D506–D515. Available at : <https://doi.org/10.1093/nar/gky1049> (accessed 01 April 2020).
20. Zdzalik M., Karim A. Y., Wolski K., Buda P., Wojcik K., Brueggemann S., Wojciechowski P., Eick S., Calander A. M., Jonsson I. M., Kubica M., Polakowska K., Miedzobrodzki J., Wladyka B., Potempa J., Dubin G. Prevalence of genes encoding extracellular proteases in *Staphylococcus aureus* – important targets triggering immune response in vivo. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2012, vol. 66, no. 2, pp. 220–229. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.01005.x.
21. Zielinski C. E., Mele F., Aschenbrenner D., Jarrossay D., Ronchi F., Gattorno M., Monticelli S., Lanzavecchia A., Sallusto F. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β . *Nature*. 2012, vol. 484 (7395), pp. 514–518. doi: 10.1038/nature10957. PMID: 22466287.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 547.853.3:615.015

DOI 10.17021/2020.15.4.97.107

© А.А. Цибизова, И.Н. Тюренков,

А.А. Озеров, О.А. Башкина, М.А. Самотруева, 2020

РЕГУЛЯТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО ХИНАЗОЛИНА С АЛЬФА-НАФТИЛЬНЫМ РАДИКАЛОМ НА УРОВЕНЬ TNF- α , IL-6 И IL-10 В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

Цибизова Александра Александровна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Тюренков Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 978-180, e-mail: fibfuv@mail.ru.

Озеров Александр Александрович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400001, г. Волгоград, ул. Ким, д. 20, тел.: (8442) 943-900, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com.

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «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.

Исследование посвящено изучению влияния хиназолинового производного с альфа-нафтильным радикалом 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (лабораторный шифр VMA-13-04) на уровень фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-10 (IL-10) в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции. Установлено, что соединение VMA-13-04 способно влиять на течение воспалительного процесса путем ингибирования гиперпродукции провоспалительных и индукции синтеза противовоспалительных цитокинов в условиях инфекционного процесса. Наиболее выраженные изменения уровня цитокинов наблюдаются при введении соединения 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он в дозах 34 и 68 мг/кг.

Ключевые слова: хиназолиновые производные, цитокины, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-10.

REGULATORY EFFECT OF QUINAZOLINE DERIVATIVE WITH ALPHA-NAPHTHYL RADICAL AT TNF-A, IL-6 AND IL-10 LEVEL UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL GENERALIZED INFECTION

Tsibizova Aleksandra A., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Tyurenkov Ivan N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

Ozerov Aleksandr A., Dr. Sci. (Chemical), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com.

Bashkina Ol'ga 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: bashkina1@mail.ru.

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

The research is devoted to the study of the effect of the quinazoline derivative with the alpha-naphthyl radical 3-[2-(1-Naphthyl)-2-oxoethyl]quinazoline-4(3H)-one (laboratory code VMA-13-04) on the level of tumour necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) under experimental generalized conditions. It has been found that the compound VMA-13-04 is able to influence the course of the inflammatory process by inhibiting the hyperproduction of proinflammatory and inducing the synthesis of anti-inflammatory cytokines under the conditions of the infectious process. The most pronounced changes in cytokine levels are observed when 3-[2-(1-Naphthyl)-2-oxoethyl]quinazoline-4(3H)-one is administered at doses of 34 and 68 mg/kg.

Key words: quinazoline derivatives, cytokines, tumour necrosis factor, interleukin-6, interleukin-10.

Введение. В настоящее время отмечается рост заболеваемости инфекционной патологией, причиной которой являются не только патогенные, но и условно-патогенные микроорганизмы, устойчивые к известным противомикробным препаратам, что определяет необходимость поиска и разработки новых эффективных и безопасных средств антибактериальной направленности [1, 27].

Развитие системной воспалительной реакции, являющейся основным звеном патогенетического процесса при инфекции, зависит от взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов, к которым, в частности, относятся и цитокины, выполняющие роль регуляторных молекул [3, 9, 29, 30, 36]. Установлено, что в ответ на внедрение патогена происходит инициирование провоспалительных иммунологических реакций, опосредованных усилением выработки цитокинов, наиболее значимые из которых фактор некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкины IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-15, IL-17 и IL-18. После чего происходит активация противовоспалительных сигналов за счет усиления продукции противовоспалительных и регуляторных цитокинов, таких как IL-1RA, IL-10, IL-4, IL-13 и т.д., что приводит к нивелированию воспалительной реакции. Доказано, что тяжесть патологического состояния, возникшего в том числе на фоне инфекционной патологии, зависит от гиперпродукции провоспалительных цитокинов, что часто провоцирует развитие так называемого «цитокинового шторма», приводящего к прогрессированию полиорганной недостаточности. С учетом сказанного актуальной задачей современной фармакологии является необходимость создания препаратов, которые, наряду с противомикробной активностью, способны оказывать иммунорегуляторное воздействие на процессы цитокиновой секреции [23, 25, 28, 31, 32, 37].

Сегодня особый интерес представляют пиримидиновые соединения, в том числе и хиназолинового ряда. Пиримидиновые нуклеозиды, являясь структурной единицей ДНК и РНК, играют важную роль в многочисленных биологических процессах, что определяет безопасность и малую токсичность лекарственных препаратов, синтезированных на основе производных пиримидина [7, 11, 15, 16, 18, 19, 33]. Многочисленными исследованиями определен широкий спектр фармакологического воздействия указанных лекарственных средств, включая психотропную, седативную, метаболическую, антиоксидантную, гипотензивную, анальгетическую, противовоспалительную, иммуотропную, анти-токсическую, противоопухолевую и другие виды активности [2, 6, 8, 12, 13, 14, 20, 21, 22, 26]. Также доказано, что хиназолиновые производные пиримидина способны оказывать противопаразитарный, антибактериальный, противогрибковый и противовирусный эффекты [3, 4, 5, 16, 17].

В настоящее время активно изучаются фармакологические свойства новых хиназолиновых производных, синтезированных в Волгоградском государственном медицинском университете. В предыдущих исследованиях [24, 34, 35] была установлена выраженная способность хиназолинового производного 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-04) к восстановлению клеточных и гуморальных иммунных реакций. Также доказана противомикробная активность бактериостатической направленности указанного соединения в отношении *Staphylococcus aureus*, что проявлялось в снижении летальности и индекса обсемененности крови и внутренних органов лабораторных животных в условиях экспериментальной стафилококковой генерализованной инфекции [35].

Цель: изучить влияние хиназолинового производного с альфа-нафтильным радикалом 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он (лабораторный шифр VMA-13-04), на уровень цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-10 в условиях экспериментальной генерализованной стафилококковой инфекции.

Материалы и методы исследования. Оценку влияния хиназолинового соединения VMA-13-04 на уровень цитокинов проводили *in vivo* на модели генерализованной инфекции, моделируя ее внутрибрюшинным введением *Staphylococcus aureus* (B-8172; Национальный биоресурсный центр Всероссийская коллекция промышленных микроорганизмов НИЦ «Курчатовский институт» – ГосНИИгенетика) в дозе $\times 10^8$ микробных тел мышам 5-недельного возраста. Оценивали уровень провоспалительных (TNF- α ; IL-6) и противовоспалительных цитокинов (IL-10).

Животные были разделены на группы:

- группа контроля I, получавшая эквивалент воды для инъекций;
- группа контроля II, которую составили животные, инфицированные *Staphylococcus aureus* и не получавшие лечения;
- группа особей, получавших в качестве лечения препарат сравнения цефтриаксон (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, ОАО «Биосинтез» (Россия)) в средней терапевтической дозе – 50 мг/кг;
- группы мышей, которым вводили исследуемое хиназолиновое соединение в дозах 1/10, 1/5, 1/2 от Мг: 34; 68 и 136 мг/кг соответственно, начиная с первого дня заражения в течение 7 суток.

После выведения мышей из эксперимента определяли уровень TNF- α , IL-6 и IL-10 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Invitrogen» («Bender medsystems GmbH», Австрия)

В процессе исследования животные находились на стандартном режиме питания (ГОСТ Р 50258-92) при естественном освещении. Температуру воздуха в виварии поддерживали на уровне +18–22° С. Содержание мышей соответствовало правилам лабораторной практики (ГОСТ Р 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №199н от 01.04.2016г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. («Analyst-Soft Inc.», США). При обработке полученных результатов использовали параметрический метод с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия в группах сравнения оценивали при постоянно выбранном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Об интенсивности противомикробной активности хиназолинового производного VMA-13-04 судили на основании анализа выживаемости животных в условиях генерализованной стафилококковой инфекции. Моделирование стафилококковой инфекции привело к 70 % гибели животных в инфицированной контрольной группе. В группе мышей, получавших в качестве лечения препарат сравнения – цефтриаксон, наблюдалась 30 % гибель животных. Изучаемое соединение VMA-13-04 в дозах 34 и 68 мг/кг предотвращало летальность, в результате чего наблюдалась 100 % выживаемость лабораторных мышей; при введении соединения в дозе 136 мг/кг отмечалась 40 % гибель животных.

Результаты изучения влияния хиназолинового соединения VMA-13-04 на уровень TNF- α в условиях экспериментальной генерализованной инфекции, вызванной внутрибрюшинным введением *Staphylococcus aureus*, представлены на рисунке 1.

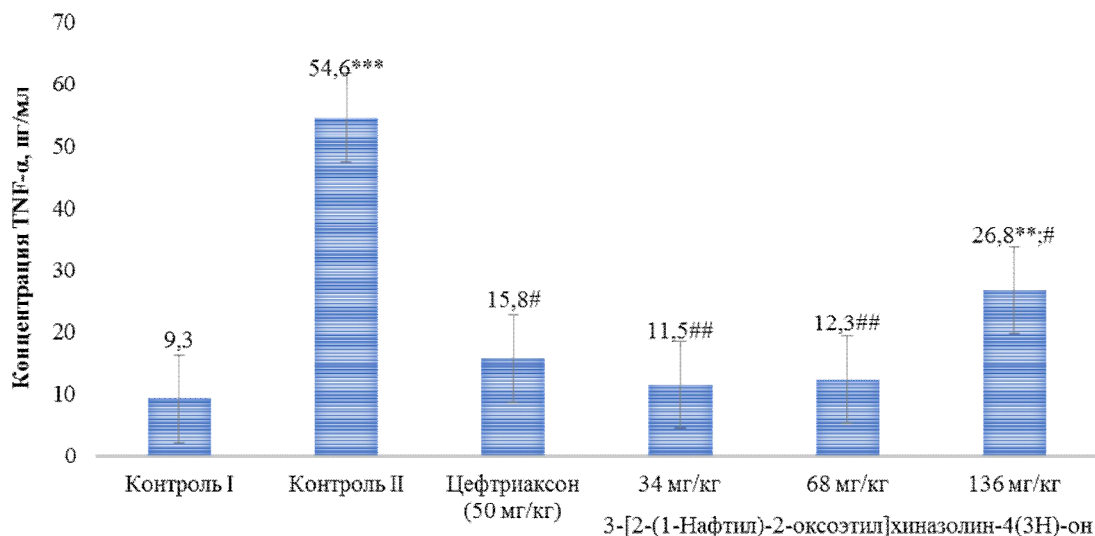


Рис. 1. Изменение уровня TNF- α под влиянием соединения VMA-13-04 на фоне экспериментальной генерализованной инфекции

Примечание: * и # – $p < 0,05$ – по отношению к показателям группы контроля I и контроля II;
** и ## – $p < 0,01$ – по отношению к показателям группы контроля I и контроля II;
*** и ### – $p < 0,001$ по отношению к показателям группы контроля I и контроля II

В группе животных, инфицированных путем внутрибрюшинного введения *Staphylococcus aureus* в дозе $\times 10^8$ микробных тел, было отмечено выраженное увеличение уровня TNF- α практически в 6 раз по сравнению с интактным контролем, что имело статистическую значимость ($p_1 < 0,001$). При введении препарата сравнения – цефтриаксона – отмечено снижение уровня TNF- α относительно инфицированного контроля в 3,5 раза ($p_2 < 0,05$). Изучаемое соединение VMA-13-04 в дозах 34; 68 и 136 мг/кг также привело к снижению данного показателя в 4,7 ($p_2 < 0,01$); 4,5 ($p_2 < 0,01$) и 2 ($p_2 < 0,05$) раза, соответственно, по отношению к контролю II.

Результаты изучения влияния хиназолинового соединения VMA-13-04 на уровень IL-6 в условиях экспериментальной генерализованной инфекции, вызванной внутрибрюшинным введением *Staphylococcus aureus*, представлены на рисунке 2.

Моделирование генерализованной стафилококковой инфекции способствовало статистически значимому повышению уровня IL-6 по сравнению с интактным контролем в 3 раза ($p_1 < 0,05$). В результате введения цефтриаксона и исследуемого соединения VMA-13-04 в дозе 136 мг/кг наблюдались сопоставимые изменения уровня интерлейкина, проявляющиеся в снижении показателя в 2,4 раза ($p_1 < 0,05$) по отношению к группе инфицированных животных. Производное хиназолина в дозах 34 и 68 мг/кг способствовало статистически значимому снижению IL-6 в 2,6 ($p_2 < 0,01$) и 2,8 ($p_2 < 0,01$) раза, соответственно, практически достигнув уровня контроля I.

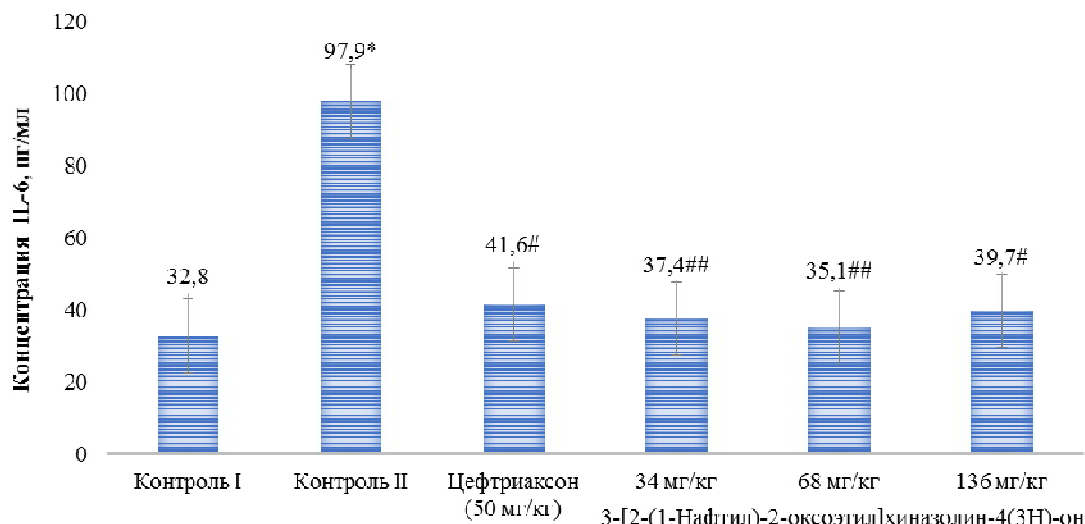


Рис. 2. Изменение уровня IL-6 под влиянием соединения VMA-13-04 на фоне экспериментальной генерализованной инфекции

Примечание: * и # – $p < 0,05$ – по отношению к показателям группы контроля I и контроля II;
** и ## – $p < 0,01$ – по отношению к показателям группы контроля I и контроля II;
*** и ### – $p < 0,001$ по отношению к показателям группы контроля I и контроля II

Результаты изучения влияния хиназолинового соединения VMA-13-04 на уровень IL-10 в условиях экспериментальной генерализованной инфекции, вызванной внутрибрюшинным введением *Staphylococcus aureus*, представлены на рисунке 3.

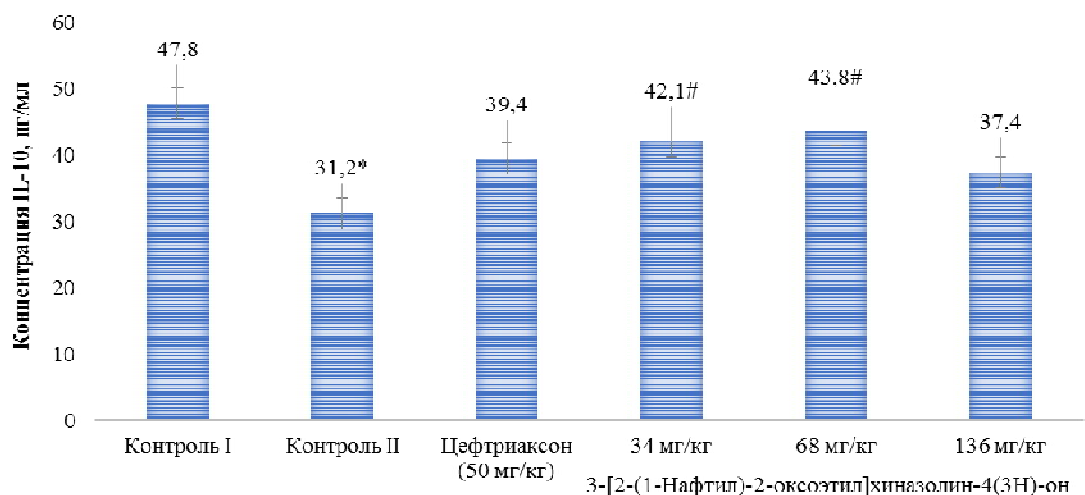


Рис. 3. Изменение уровня IL-10 под влиянием соединения VMA-13-04 на фоне экспериментальной генерализованной инфекции

Примечание: * и # – $p < 0,05$ – по отношению к показателям группы контроля I и контроля II;
** и ## – $p < 0,01$ – по отношению к показателям группы контроля I и контроля II;
*** и ### – $p < 0,001$ по отношению к показателям группы контроля I и контроля II

В группе инфицированных животных уровень IL-10 снизился по сравнению с интактной группой в 1,5 раза ($p_1 < 0,05$). В опытных группах мышей наблюдалось увеличение изучаемого показателя. Так, введение препарата сравнения способствовало нарастанию уровня IL-10 по отношению к контролю в 1,3 раза ($p_2 > 0,05$). Введение соединения в дозе 34 и 68 мг/кг привело к увеличению показателя в 1,3 и 1,4 раза ($p_2 < 0,05$), соответственно, по сравнению с группой инфицированных животных. Производное хиначолина (VMA-13-04) в дозе 136 мг/кг способствовало повышению уровня IL-10 в 1,2 раза ($p_2 > 0,05$), однако статистической значимости изменение не имело.

Полученные в ходе исследования результаты сопоставимы с теми, которые показаны при изучении влияния нуклеотидных производных на уровень цитокинов. В ряде работ установлено, что производные пиримидина способны оказывать влияние на механизмы перераспределения иммунорегуляторного взаимодействия между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [10, 11, 38, 39].

Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод о том, что противоинфекционная активность производного хиначолина может быть опосредована не только прямым воздействием на возбудителя инфекции, но и иммунорегуляторным влиянием на цитокиновый профиль, что приводит к ингибированию гиперпродукции провоспалительных и индукции синтеза противовоспалительных цитокинов.

Заключение. Проведенное исследование влияния хиначолинового производного 3-[2-(1-Нафтил)-2-оксоэтил]хиначолин-4(3H)-он (лабораторный шифр VMA-13-04) на уровень цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-10 в условиях генерализованной стафилококковой инфекции подтверждает его иммунорегуляторное воздействие на цитокиновый профиль экспериментальных животных, что в сочетании с доказанной ранее противомикробной активностью свидетельствует об активации противоинфекционной защиты организма.

Список литературы

1. Багаева, В. В. Изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств / В. В. Багаева, В. М. Попова, Г. С. Пашкова, К. Е. Исаджаниян, В. В. Никитин, Е. Л. Жиленков // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 35-42.
2. Бандура, А. Ф. О Противовоспалительной активности новых гетерилзамещенных производных 2,3-дигидро-1h-хиначолин-4-она / А. Ф. Бандура, Э. Т. Оганесян, И. П. Кодониди, Е. О. Сергеева, Л. А. Саджая, В. С. Сочнев, Д. С. Золотых, И. С. Луговой, А. Ю. Базганов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 9–6. – С. 1260–1263.
3. Башкина, О. А. Клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня интерлейкина-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом / О. А. Башкина, М. А. Самотружева, Л. Р. Пахнова // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 15–18.
4. Власов, С. В. Синтез и противомикробная активность этил 4-(алкилтио)-5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилатов / С. В. Власов, В. П. Черных // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. – 2015. – № 1–2. – С. 276–280.
5. Волошина, А. Д. Антимикробная активность и токсичность новых производных хиначолин-2,4-диона ациклического и макроциклического строения / А. Д. Волошина, Н. В. Кулик, А. С. Стробыкина, Е. С. Крылова, В. Э. Семенов, О. А. Ленина, В. В. Зобов // Третий междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике – 2017 (Москва, 28–31 мая 2017 г.): сборник тезисов докладов / под ред. К. В. Кудрявцева, Е. М. Паниной. – М.: Перо, 2017. – С. 11.
6. Воронков, А. В. Антиоксидантная активность производных пиримидин-4(1h)-она при черепно-мозговой травме в условиях эксперимента / А. В. Воронков, Е. И. Хури, Д. И. Поздняков, Ю. Е. Кульбекова, А. А. Кобин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – Т. 82, № 1. – С. 8–10.
7. Глухова, Е. Г. Синтез и психофармакологические свойства гидразона 3-(2-оксопропил)хиначолин-4(3h)-она / Е. Г. Глухова, О. В. Иванова, Г. Н. Солодунова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2014. – № 4 (44). – С. 18.
8. Джигалюк, О. В. Кардиопротекторная активность и скрининг в ряду n-замещенных хиначолин-4(3h)-онов / О. В. Джигалюк, Г. И. Степанюк, К. П. Шабельник, С. И. Коваленко, О. С. Пашинская // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1 (112). – С. 112–117.
9. Звягин, А. А. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса (обзор литературы) / А. А. Звягин, В. С. Демидова, Г. В. Смирнов // Раны и раневые инфекции. – 2016. – Т. 3, № 2. – С. 19–23.

10. Зобов, В. В. Противовоспалительные и антиоксидантные свойства производного ксимедона с L-аскорбиновой кислотой / В. В. Зобов, А. Б. Выштакалюк, Р. Ж. К. Диабанкана, Н. Г. Назаров, А. А. Парфенов, Л. Ф. Гумарова, Т. В. Повышева, И. В. Галяметдинова, В. Э. Семенов // Четвертый междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (Крым, 23–26 сентября 2018 г.): сборник тезисов докладов / под ред. К. В. Кудрявцева, Е. М. Паниной. – М. : Перо, 2018. – С. 132.
11. Коваленко, Л. П. Изучение противовоспалительных, иммуномодулирующих и противоопухолевых свойств СНК-411 / Л. П. Коваленко, С. В. Никитин, О. С. Кузнецова, Р. В. Журиков, А. В. Сорокина, И. А. Мирошкина, К. В. Коржова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81, № 5. – С. 115.
12. Коршунова, А. Б. Нейропротективная активность некоторых производных 3-оксипиридина и пиримидина при глобальной ишемии головного мозга в эксперименте / А. Б. Коршунова, В. И. Инчина, Н. А. Костычев, И. А. Просвиркина, И. Н. Чаиркин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 2 (18). – С. 41–47.
13. Манвелян, Э. А. Действие биологически активных соединений – производных 4-оксо-пиримидина на поведение самцов крыс в «открытом поле» / Э. А. Манвелян, В. Ю. Сыса, И. П. Кодониди, Э. Т. Оганесян // Вестник Северо-Кавказского федерального университета. – 2014. – № 3 (42). – С. 92–95.
14. Маркосян, А. И. Синтез и противоопухолевые свойства 3-замещенных 5,5-диметилбензо[h]хиназолин-4(3h)-онов / А. И. Маркосян, Н. М. Торширзад, Г. Г. Шахбазян, Ф. Г. Арсенян // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т. 47, № 12. – С. 29–32.
15. Мищенко, Е. С. Новое производное хиназолина как эффективное средство для лечения острых нарушений мозгового кровообращения / Е. С. Мищенко, А. Д. Лазарян // Научный форум: Медицина, биология и химия : сборник статей № 7 (15) по материалам XV международной научно-практической конференции. – М.: МЦНО, 2018. – С. 74–81.
16. Мышкин, В. А. Антитоксические свойства производных пиримидина / В. А. Мышкин, Д. А. Еникеев, Р. К. Игбаев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–5. – С. 945–950.
17. Насруллаев, А. О. Синтез и противомикробная активность трициклических хиназолинтионов / А. О. Насруллаев, Ж. И. Исламова, Б. Ж. Элмурадов, А. М. Бектемиров, С. О. Осипова, З. А. Хушбактова, В. Н. Сыров, Х. М. Шахидоятов // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, № 5. – С. 29–34.
18. Ортиков, И. С. Поиск бактерицидов в ряду производных дезоксивиазидина, макиназолинона и тиенопиримидинонов / И. С. Ортиков, Ж. Э. Турдибаев, Ж. И. Исламова, Б. Ж. Элмурадов, А. Ш. Абдуразаков, А. М. Бектемиров, С. О. Осипова, З. А. Хушбактова, В. Н. Сыров, Х. М. Шахидоятов // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, № 6. – С. 29–37.
19. Осипов, А. О. Фармакологическая активность производных пиримидина / А. О. Осипов, П. П. Пурьгин, А. В. Дубищев, А. А. Осипова // Вестник Самарского университета. Естественно-научная серия. – 2011. – № 8 (89). – С. 167–172.
20. Петрова, И. В. Антиоксидантные свойства производных пиримидина / И. В. Петрова, В. А. Катаев, С. А. Мещерякова, К. В. Николаева, Д. А. Мунасипова, Р. Р. Фархутдинов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 64–67.
21. Петрова, И. В. Влияние производных пиримидина на фагоцитарную активность крови при физических нагрузках / И. В. Петрова, В. А. Катаев, С. А. Мещерякова, Р. Р. Фархутдинов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 67–69.
22. Рагинов, И. С. Влияние производных пиримидина на регенерацию костной ткани / И. С. Рагинов, В. И. Егоров, Л. Р. Валиуллин, С. А. Грабовский, Ю. И. Муринов, М. В. Лекишвили // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: сборник тезисов VII Всероссийского симпозиума с международным участием (Астрахань, 27–28 апреля 2017 г.). – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2017. – С. 160–161.
23. Саидов, Е. У. Клинико-иммунологическая оценка эффективности метотрексата у больных ревматоидным артритом на ранних этапах лечения / Е. У. Саидов // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2008. – Т. 51, № 4. – С. 299–304.
24. Самотруева, М. А. Синтез и иммунотропная активность карбонильных производных хиназолин-4(3h)-она / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. А. Озеров, С. А. Лужнова, Е. Г. Глухова, И. Н. Тюренков // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 6. – С. 12–14.
25. Самотруева, М. А. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах / М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, А. А. Цибизова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов, И. Н. Тюренков // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 1. – С. 49–59.
26. Северина, А. И. Скрининг противосудорожной активности новых производных пиримидин-4(3h)-она / А. И. Северина, О. О. Скупая, В. А. Георгианц, Н. И. Волощук // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 3. – С. 46.
27. Сергеев, А. Ю. Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах / А. Ю. Сергеев, Г. Н. Бурцева, В. Ю. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 4. – С. 42–55.

28. Сергиенко, Д. Ф. Особенности цитокиноопосредованного воспаления у детей с муковисцидозом при хронической колонизации бронхиального дерева *Pseudomonas aeruginosa* / Д. Ф. Сергиенко, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов, Г. Н. Янкина, М. С. Шашина // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 109–112.
29. Симбирцев, А. С. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике / А. С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 7–22.
30. Симбирцев, А. С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов / А. С. Симбирцев // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 84–95.
31. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А. С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18–41.
32. Тюляндина, Е. В. Цитокиновый шторм: особенности патогенеза, роль в развитии вирусной инфекции. Литературный обзор / Е. В. Тюляндина, Д. А. Писков // Устойчивое развитие науки и образования. – 2019. – № 1. – С. 256–260.
33. Тюренков, И. Н. Ноотропная активность амидов хиназолинового ряда / И. Н. Тюренков, А. А. Озеров, Е. Н. Шматова, Ю. В. Арчакова // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 18–20.
34. Цибизова, А. А. Изучение иммуотропной активности нового производного пиримидина / А. А. Цибизова, М. А. Самотруева, А. А. Озеров, И. Н. Тюренков // Теоретические и практические проблемы развития современной науки: мат-лы 7-й международной научно-практической конференции (Махачкала, 29 марта 2015 г.). – Махачкала: Апробация, 2015. – С. 159–161.
35. Цибизова, А. А. Иммуотропная и противомикробная активность хиназолиновых производных: автореф. дис. ... канд. фарм. наук / А. А. Цибизова. – Волгоград, 2020. – 24 с.
36. Шашина, М. С. Изменение уровня ИФН γ и ИЛ-4 у детей с муковисцидозом при контаминации *P. Aeruginosa* / М. С. Шашина, Д. Ф. Сергиенко, О. А. Башкина, Е. В. Красилова, К. Ж. Енгиборян // International Journal on Immunorehabilitation. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 123а.
37. Шипилов, М. В. Молекулярные механизмы «цитокинового шторма» при острых инфекционных заболеваниях / М. В. Шипилов // Лечебное дело. – 2013. – № 1. – С. 81–85.
38. Gonzales, A. J. Oclacitinib (APOQUEL®) Is a Novel Janus Kinase Inhibitor With Activity Against Cytokines Involved in Allergy / A. J. Gonzales, J. W. Bowman, G. J. Fici, M. Zhang, D. W. Mann, M. Mitton-Fry // Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. – 2014. – Vol. 37 (4). – P. 317–324.
39. Morelli, M. Selective Immunomodulation of Inflammatory Pathways in Keratinocytes by the Janus Kinase (JAK) Inhibitor Tofacitinib: Implications for the Employment of JAK-Targeting Drugs in Psoriasis / M. Morelli, C. Scarponi, L. Mercurio, F. Facchiano, S. Pallotta, S. Madonna, G. Girolomoni, C. Albanesi // Journal of Immunology Research. – 2018. – Vol. 2018, Article ID 7897263. doi: 10.1155/2018/7897263.

References

1. Bagaeva V. V., Popova V. M., Pashkova G. S., Isadzhanyan K. E., Nikitin V. V., Zhilenkov E. L. Izuchenie effektivnosti i bezopasnosti primeneniya antimikrobnnykh sredstv [Study of the effectiveness and safety of antimicrobial agents]. Issledovaniya i praktika v meditsine [Research and practice in medicine], 2015, vol. 2, no. 3, pp. 35–42.
2. Bandura A. F., Oganessian E. T., Kodonidi I. P., Sergeeva E. O., Sadzhaya L. A., Sochnev V. S., Zolotykh D. S., Lugovoy I. S., Bazganov A. Yu. O Protivovospalitel'noy aktivnosti novykh geterilzameshchennykh proizvodnykh 2,3-digidro-1h-khinazolin-4-ona [About anti-inflammatory activity getirildigini new derivatives of 2,3-dihydro-1h-hinzelin-4-one]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental study], 2014, no. 9–6, pp. 1260–1263.
3. Bashkina O. A., Samotrueva M. A., Pakhnova L. R. Kliniko-dagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie urovnya interleukina-22 v syvorotke krovi u detey s atopicheskim dermatitom [Clinical, diagnostic and prognostic value of interleukin-22 level in blood serum in children with atopic dermatitis]. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian medical journal], 2019, vol. 27, no. 3, pp. 15–18
4. Vlasov S. V., Chernykh V. P. Sintez i protivomikrobnaya aktivnost' etil 4-(alkiltio)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-karboksilatov [Synthesis and antimicrobial activity of ethyl 4-(alkylthio)-5-methylthieno[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylates]. Vestnik Tadzhijskogo natsional'nogo universiteta. Seriya estestvennykh nauk [Bulletin of the Tajik national University. Series of natural Sciences.], 2015, no. 1–2, pp. 276–280.
5. Voloshina A. D., Kulik N. V., Strobukina A. S., Krylova E. S., Semenov V. E., Lenina, O. A., Zobov V. V. Antimikrobnaya aktivnost' i toksichnost' novykh proizvodnykh khinazolin-2,4-diona atsiklicheskogo i makrotsiklicheskogo stroeniya [Antimicrobial activity and toxicity of new quinazoline-2,4-dione derivatives of acyclic and macrocyclic structure]. Sbornik tezisev dokladov Tret'ego Mezhdistsiplinarnogo Simpoziuma po Meditsinskoj, Organicheskoj i Biologicheskoy Khimii i Farmatsevtike 2017. [Collection of abstracts of Third Interdisciplinary Symposium on Medical, Organic and Biological Chemistry and Pharmaceutics 2017. 28–31 May 2017]. Ed. K.V. Kudryavtsev, E.M. Panina, Moscow, Pero, 2017, p. 11.
6. Voronkov A. V., Khuri E. I., Pozdnyakov D. I., Kul'bekova Yu. E., Kobin A. A. Antioksidantnaya aktivnost' proizvodnykh pirimidin-4(1h)-ona pri cherepno-mozgovoy travme v usloviyakh eksperimenta [Antioxidant activity of pyrimidine-4(1h) derivatives-it in traumatic brain injury in experimental conditions]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology], 2019, vol. 82, no. 1, pp. 8–10.

7. Glukhova E. G., Ivanova O. V., Solodunova G. N. Sintez i psikhofarmakologicheskie svoystva gidrazona 3-(2-oksopropil)khinazolin-4(3n)-ona [Synthesis and psychopharmacological properties of hydrazone 3-(2-oxopropyl)quinazoline-4(3h) - it]. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Volgograd scientific and medical journal], 2014, no.4 (44), p. 18.
8. Dzhigalyuk O. V., Stepanyuk G. I., Shabel'nik K. P., Kovalenko S. I., Pashinskaya O. S. Kardioprotekornaya aktivnost' i skrining v ryadu n-zameshchennykh khinazolin-4(3n)-onov [Cardioprotective activity and screening of n-substituted quinazoline-4(3h)-ones]. Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal [Zaporizhzhya medical journal], 2019, vol. 21, no. 1 (112), pp. 112–117.
9. Zvyagin A. A., Demidova V. S., Smirnov G. V. Biologicheskie markery v diagnostike i lechenii sepsisa (obzor literatury) [Biological markers in the diagnosis and treatment of sepsis (literature review)]. Rany i ranevye infektsii [Wounds and wound infections], 2016, vol. 3, no. 2, pp. 19–23.
10. Zobov V. V., Vyshtakalyuk A. B., Diabankana R. Zh. K., Nazarov N. G., Parfenov A. A., Gumarova L. F., Povysheva T. V., Galyametdinova I. V., Semenov V. E. Protivovospalitel'nye i antioksidantnye svoystva proizvodnogo ksimedona s L-askorbinovoy kislotoy [Anti-inflammatory and antioxidant properties of xymedon derivative with L-ascorbic acid]. Sbornik tezisev dokladov Tret'ego Mezhdistsiplinarnogo Simpoziuma po Meditsinskoj, Organicheskoj i Biologicheskoj Khimii i Farmatsevtike [Collection of abstracts of the Fourth Interdisciplinary Symposium on Medical, Organic and Biological Chemistry and Pharmaceuticals. 23–26 September 2018]. Ed. K. V. Kudryavtsev, E. M. Panina, Moscow, Pero, 2018, p. 132.
11. Kovalenko L. P., Nikitin S. V., Kuznetsova O. S., Zhurikov R. V., Sorokina A. V., Miroshkina I. A., Korzhova K. V. Izuchenie protivovospalitel'nykh, immunomoduliruyushchikh i protivopukholevykh svoystv SNK-411 [Study of anti-inflammatory, immunomodulatory and antitumor properties of SNK-411]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology], 2018, vol. 81, no. 5, p. 115.
12. Korshunova A. B., Inchina V. I., Kostychev N. A., Prosvirkina I. A., Chairkin I. N. Neyroprotektivnaya aktivnost' nekotorykh proizvodnykh 3-oksipiridina i pirimidina pri global'noy ishemii golovnogogo mozga v eksperimente [Neuroprotective activity of some derivatives of 3-hydroxypyridine and pyrimidine in global cerebral ischemia in the experiment]. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki [News of higher educational institutions. Volga region. Medical science.], 2011, no. 2 (18), pp. 41–47.
13. Manvelyan E. A., Sysa V. Yu., Kodonidi I. P., Oganesyanyan E. T. Deystvie biologicheski aktivnykh soedineniy – proizvodnykh 4-okso-pirimidina na povedenie samtsov krysv v “otkrytom pole” [Action of biologically active compounds – derivatives of 4-oxopyrimidine on the behavior of male rats in the “open field”]. Vestnik Severo-Kavkazskogo federal'nogo universiteta [Bulletin of the North Caucasus Federal University], 2014, no. 3 (42), pp. 92–95.
14. Markosyan A. I., Torshirzad N. M., Shakhbazyan G. G., Arsenyan F. G. Sintez i protivopukholevyve svoystva 3-zameshchennykh 5,5-dimetilbenzo[h]khinazolin-4(3 h)-onov [Synthesis and antitumor properties of 3-substituted 5,5-dimethylbenzo[h]quinazoline-4(3 h)-ones]. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Chemical and pharmaceutical journal], 2013, vol. 47, no. 12, pp. 29–32.
15. Mishchenko E. S., Lazaryan A. D. Novoe proizvodnoe khinazolina kak effektivnoe sredstvo dlya lecheniya ostrykh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya [A new derivative of quinazoline as an effective treatment for acute cerebral circulation disorders]. V sbornike № 7 (15): Nauchnyy forum: Meditsina, biologiya i khimiya Sbornik statey po materialam XV mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [In the collection no. 7 (15): Scientific forum: Medicine, biology and chemistry. Collection of articles on the materials of the XV international scientific conference]. Moscow, 2018. pp. 74–81.
16. Myshkin V. A., Enikeev D. A., Igbaev R. K. Antitoksicheskie svoystva proizvodnykh pirimidina [Antitoxic characteristics of pyrimidine derivatives]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental study], 2014, no. 10-5, pp. 945–950.
17. Nasrullaev A. O., Islamova Zh. I., Elmuradov B. Zh., Bektemirov A. M., Osipova S. O., Khushbaktova Z. A., Syrov V. N., Shakhidoyatov Kh. M. Sintez i protivomikrobnaya aktivnost' tritsiklicheskiykh khinazolinionov [Synthesis and antimicrobial activity of tricyclic khinazolinionov]. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Chemical and pharmaceutical journal], 2017, vol. 51, no. 5, pp. 29–34.
18. Ortikov I. S., Turdibaev Zh. E., Islamova Zh. I., Elmuradov B. Zh., Abdurazakov A. Sh., Bektemirov A. M., Osipova S. O., Khushbaktova Z. A., Syrov V. N., Shakhidoyatov Kh. M. Poisk bakteritsidov v ryadu proizvodnykh dezoksivazitsinona, makinazolinona i tienopirimidinonov [Search microbicides in a number of derivatives of detoxification, machination and thienopyrimidines]. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Chemical and pharmaceutical journal], 2017, vol. 51, no. 6, pp. 29–37.
19. Osipov A. O., Purygin P. P., Dubishchev A. V., Osipova A. A. Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidina [Pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. Vestnik Samarskogo universiteta. Estestvennonauchnaya seriya [Bulletin of Samara University. Natural science series], 2011, no. 8 (89), pp. 167–172.
20. Petrova I. V., Kataev V. A., Meshcheryakova S. A., Nikolaeva K. V., Munasipova D. A., Farkhutdinov R. R. Antioksidantnye svoystva proizvodnykh pirimidina [Antioxidant properties of pyrimidine derivatives]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan], 2013, vol. 8, no.4, pp. 64–67.

21. Petrova I. V., Kataev V. A., Meshcheryakova S. A., Farkhutdinov R. R. Vliyanie proizvodnykh pirimidina na fagotsitarnuyu aktivnost' krovi pri fizicheskikh nagruzkakh [Effect of pyrimidine derivatives on blood phagocytic activity during physical activity]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan], 2014, vol. 9, no. 6, pp. 67–69.
22. Raginov I. S., Egorov V. I., Valiullin L. R., Grabovskiy S. A., Murinov Yu. I., Lekishvili M. V. Vliyanie proizvodnykh pirimidina na regeneratsiyu kostnoy tkani [Effect of pyrimidine derivatives on bone regeneration]. *Materialy VII Vserossiyskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem "Aktual'nye voprosy tkanevoy i kletchnoy transplantologii"* [Materials of the VII all-Russian Symposium with international participation "Topical issues of tissue and cell Transplantation"]. Astrakhan', 27–28 April 2017]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2017, pp. 160–161.
23. Saidov E. U. Klinik-immunologicheskaya otsenka effektivnosti metotreksata u bol'nykh revmatoidnym artritom na rannikh etapakh lecheniya [Clinical and immunological evaluation of the effectiveness of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis at the early stages of treatment]. *Doklady Akademii nauk Respubliki Tadjikistan* [Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan.], 2008, vol. 51, no. 4, pp. 299–304.
24. Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Luzhnova S. A., Glukhova E. G., Tyurenkov I. N., Tsibizova A. A. Sintez i immunotropnaya aktivnost' karbonil'nykh proizvodnykh khinazolin-4(3h)-ona [Synthesis and immunotropic activity of carbonyl derivatives of quinazoline-4(3h)-Oh]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical and pharmaceutical journal], 2016, vol. 50, no. 6, pp. 12–14.
25. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Tsibizova A. A., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Tyurenkov I. N. Neyroimmunoendokrinologiya: sovremennye predstavleniya o molekulyarnykh mekhanizmax [Neuroimmunoendocrinology: current understanding of molecular mechanisms]. *Immunologiya* [Immunology], 2017, vol. 38, no. 1, pp. 49–59.
26. Severina A. I., Skupaya O. O., Georgiyants V. A., Voloshchuk N. I. Skrinig protivosudorozhnoy aktivnosti novykh proizvodnykh pirimidin-4(3n)-ona [Screening of anticonvulsant activity of new pyrimidine-4(3h)-on derivatives]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* [Medicine and education in Siberia], 2013, no. 3, p. 46.
27. Sergeev A. Yu., Burtseva G. N., Sergeev V. Yu. Stafilokokkovaya kolonizatsiya kozhi, antibiotikorezistentnost' i protivomikrobnaya terapiya pri rasprostranennykh dermatozakh [Staphylococcal skin colonization, antibiotic resistance and antimicrobial therapy in common dermatoses]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, Allergology, Infectology], 2014, no. 4, pp. 42–55.
28. Sergienko D. F., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Yankina G. N., Shashina M. S. Osobennosti tsitokinooposredovannogo vospaleniya u detey s mukovistsidozom pri khronicheskoy kolonizatsii bronkhial'nogo dereva *Pseudomonas aeruginosa* [Features of cytokine-mediated inflammation in children with cystic fibrosis during chronic colonization of the bronchial tree *Pseudomonas aeruginosa*]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 109–112.
29. Simbirtsev A. S. Dostizheniya i perspektivy ispol'zovaniya rekombinantnykh tsitokinov v klinicheskoy praktike [Achievements and prospects of using recombinant cytokines in clinical practice]. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal* [Medical academic journal], 2013, vol. 13, no. 1, pp. 7–22.
30. Simbirtsev A. S. Immunofarmakologicheskie aspekty sistemy tsitokinov [Immunopharmacological aspects of the cytokine system]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian medicine], 2019, vol. 18, no. 1, pp. 84–95.
31. Simbirtsev A. S. Tsitokiny v patogeneze infektsionnykh i neinfektsionnykh zabollevaniy cheloveka [Cytokines in the pathogenesis of infectious and non-infectious human diseases]. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal* [Medical academic journal], 2013, vol. 13, no. 3, pp. 18–41.
32. Tyulyandina E. V., Piskov D. A. Tsitokinovyy shtorm: osobennosti patogeneza, rol' v razvitiy virusnoy infektsii. Literaturnyy obzor [Cytokine storm: features of pathogenesis, role in the development of viral infection. Literature review]. *Ustoychivoe razvitie nauki i obrazovaniya* [Sustainable development of science and education], 2019, no. 1, pp. 256–260.
33. Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Shmatova E. N., Archakova Yu. V. Nootropnaya aktivnost' amidov khinazolinovogo ryada [Nootropic activity of quinazoline series amides]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical and pharmaceutical journal], 2015, vol. 49, no. 2, pp. 18–20.
34. Tsibizova A. A., Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Izuchenie immunotropnoy aktivnosti novogo proizvodnogo pirimidina [Study of immunotropic activity of a new pyrimidine derivative]. *Materialy 7-y mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Teoreticheskie i prakticheskie problemy razvitiya sovremennoy nauki"* [Materials of the 7th international scientific-practical conference "Theoretical and practical problems of development of modern science collection of materials"]. Makhachkala, Aprobatsiya, 2015, pp. 159–161.
35. Tsibizova A. A. Immunotropnaya i protivomikrobnaya aktivnost' khinazolinovykh proizvodnykh. Avtoreferat dissertatsii kandidata farmatsevticheskikh nauk [Immunotropic and antimicrobial activity of quinazolone derivatives. Abstract of thesis of Candidate of pharmaceutical Sciences]. Volgograd, 2020, 24 p.
36. Shashina M. S., Sergienko D. F., Bashkina O. A., Krasilova E. V., Engiboryan K. Zh. Izmenenie urovnya IFN γ i IL-4 u detey s mukovistsidozom pri kontaminatsii P. *Aeruginosa* [Changes in the level of Ifnu and IL-4 in children with cystic fibrosis with P. *Aeruginosa* contamination]. *International Journal on Immunorehabilitation* [International Journal on Immunorehabilitation], 2009. vol. 11, no. 1, pp. 123a.

37. Shipilov M. V. Molekulyarnye mekhanizmy “tsitokinovogo shtorma” pri ostrykh infeksionnykh zabolevaniyakh [Molecular mechanisms of the “cytokine storm” in acute infectious diseases]. Lechebnoe delo [Medical business], 2013, no. 1, pp. 81–85.
38. Gonzales A. J., Bowman J. W., Fici G. J., Zhang M., Mann D. W., Mitton-Fry M. Oclacitinib (APOQUEL®) Is a Novel Janus Kinase Inhibitor With Activity Against Cytokines Involved in Allergy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2014, vol. 37 (4), pp. 317–324.
39. Morelli M., Scarponi C., Mercurio L., Facchiano F., Pallotta S., Madonna S., Girolomoni G., Albanesi C. Selective Immunomodulation of Inflammatory Pathways in Keratinocytes by the Janus Kinase (JAK) Inhibitor Tofacitinib: Implications for the Employment of JAK-Targeting Drugs in Psoriasis. *Journal of Immunology Research*, 2018, vol. 2018, Article ID 7897263. doi: 10.1155/2018/7897263.

УДК 618.177-089.888.11

DOI 10.17021/2020.15.4.108.115

© Е.И. Каширская, Н.П. Проватар,

Л.А. Гончарова, З.С. Исаева, Н.П. Русецкая, 2020

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ЗАЧАТЫХ ПУТЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-861-13-75, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Проватар Наталья Петровна, аспирант кафедры неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-077-81-21, e-mail: provatarnatalia@gmail.com.

Гончарова Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-178-42-62, e-mail: sanomed@rambler.ru.

Исаева Зарият Салимсолтановна, врач-ординатор, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: 8-927-560-06-30, e-mail: makka.isaeva.96@mail.ru.

Русецкая Наталья Павловна, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ МЗ Астраханской области «Клинический родильный дом», Россия, 414024, г. Астрахань, ул. Ахшарумова, д. 82, тел.: 8-905-360-49-00, e-mail: nataliya.rusetskaya78@gmail.com.

Современные медицинские технологии, позволяющие решать насущные социальные и демографические проблемы в сфере репродуктологии, успешно внедряются исследователями, основное внимание которых сосредоточено на совершенствовании технологий и состоянии здоровья женщин. В то же время результаты изучения состояния здоровья детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, немногочисленны и противоречивы. Представлен анализ данных отечественных и зарубежных публикаций за период с 1993 по 2020 г. по краткосрочным и длительным наблюдениям за состоянием здоровья детей, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения. Выявлено некоторое отставание психомоторного развития на первом году жизни у таких детей и увеличение числа врожденных пороков. Катамнестические сведения о темпах роста, развития и функционирования отдельных систем недостаточны.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, исходы здоровья, дети.

HEALTH STATUS OF CHILDREN CONCEIVED BY IN VITRO FERTILIZATION

Kashirskaya Elena I., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-861-13-75, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Provatar Natal'ya P., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-077-81-21, e-mail: provatarnatalia@gmail.com.

Goncharova Lyudmila A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-906-178-42-62, e-mail: sanomed@rambler.ru.

Isaeva Zariyat S., Doctor-resident, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, 1 Ostrovitvanova St., Moscow, 117997, Russia, tel.: 8-927-560-06-30, e-mail: makka.isaeva.96@mail.ru.

Rusetskaya Natal'ya P., ultrasound doctor, Clinical maternity hospital, 82 Akhsharumova St., Astrakhan, 414024, Russia, tel.: 8-905-360-49-00, e-mail: nataliya.rusetskaya78@gmail.com.

Modern medical technologies that address pressing social and demographic problems in the field of reproduction are successfully introduced by researchers, whose focus is on improving technology and women's health. At the same time, the results of studying the health status of children conceived using assisted reproductive technologies are few and contradictory. An analysis of data of domestic and foreign publications for the period from 1993 to 2020 on short-term

and long-term observations of the state of health of children conceived by in vitro fertilization is presented. There was a slight lag in psychomotor development in the first year of life in such children and an increase in the number of congenital defects. Catamnestic information on the rates of growth, development and functioning of individual systems is insufficient.

Key words: *assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, health outcomes, children.*

Развитие современного общества невозможно представить себе без внедрения высокоэффективных технологий и разработок, помогающих решать самые сложные задачи. Одной из таких медицинских проблем является бесплодие, которое, помимо демографической, имеет национальные, социологические и экономические аспекты. Сегодня в медицине существует отдельное направление – репродуктология, в которой ученые успешно разрабатывают и используют несколько методов вспомогательных репродуктивных технологий – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), перенос эмбрионов (ПЭ), криоконсервацию, инъекцию сперматозоидов в цитоплазму (ИКСИ (ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection)) и ряд других. В различных странах существуют свои правовые, этнические и медицинские нормативы. По заключению Союза педиатров России от 2020 г., наиболее распространенной и эффективной технологией считается ЭКО [26]. Этой точки зрения придерживается большинство исследователей и клиницистов [27, 28].

Метод ЭКО был разработан в 1978 г. Р. Эдвардсом и П. Стептоу в Англии, а в России впервые внедрен в 1985 г. в НИИ акушерства и гинекологии под руководством Б.В. Леонова и В.И. Кулакова (2004) [12]. В настоящее время опыт центров репродукции в экономически развитых странах мира подтверждает высокую результативность данного метода. Так, имеются сведения о том, что за период с 1978 по 2013 г. после применения ЭКО родилось более 5 млн детей [19].

В процессе лечения бесплодия методами ЭКО и ПЭ основное внимание исследователей было сосредоточено на технологических особенностях и ведении беременности, а также прогностических факторах [4, 24, 29]. При оценке эффективности главным критерием стала частота оплодотворения и родов [2]. Однако важнейший фактор – состояние здоровья детей, рожденных в результате ЭКО, изучен недостаточно, освещен в незначительном количестве работ в нашей стране и за рубежом [3, 29, 39].

В первое десятилетие после внедрения метода ЭКО в России В.О. Бахтияровой (1993) было проведено целенаправленное исследование состояния здоровья детей, родившихся за указанный небольшой отрезок времени в Центре охраны здоровья матери и ребенка МЗ СССР. Эта работа позволила сделать первоначальные выводы, которые стали базовыми для последующих наблюдений [3]. Так, наиболее часто у детей, рожденных с помощью ЭКО, встречались: задержка внутриутробного развития (29,3 %), асфиксия при рождении (90,5 %), неврологические изменения (53,6 %), недоношенность (24,6 %) и маловесность (вес ребенка при рождении – менее 1500 г) (6,2 %). В дальнейшем эти показатели значительно пересматривали и корректировали [11]. Однако общий уровень заболеваемости детей после ЭКО на тот момент превышал таковую среди детей, зачатых естественным путем, более чем в 4 раза. Наблюдались постгипоксические состояния, синдром дыхательных расстройств, патологическая гипербилирубинемия, а также различные врожденные пороки развития. Зарубежные исследователи также наблюдали значительное увеличение больших и малых пороков развития в подобных группах [33, 36, 42]. Кроме того, были изучены особенности адаптации ЭКО-новорожденных в раннем неонатальном периоде [8].

Возникающие у новорожденных патологические состояния, их варибельность и частота более подробно были исследованы в работе И.В. Никитиной (2005) [17]. За период с 2001 по 2003 г. наблюдали 200 детей, родившихся в результате использования различных методов искусственного оплодотворения, из них 163 ребенка – после ЭКО. На основании клинических, функциональных и генетических методов исследования доказано, что дети, рожденные с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, относятся к категории высокого перинатального риска вследствие целого комплекса причин: цереброваскулярные нарушения (30–32 %), инфекционно-воспалительные заболевания (27–35 %), синдром дыхательных расстройств (11–16 %), задержка внутриутробного развития (25–29 %), асфиксия (44 %), недоношенность (34–43 %). Важно, что патология носила, как правило, сочетанный характер и 65 % из обследованных детей с первых минут жизни нуждались в проведении интенсивной терапии или реанимации. Однако также значимо, что не менее 30 % детей изучаемой группы нуждались в дальнейших длительных реабилитационных мероприятиях.

В процессе обобщения результатов первого десятилетия авторы описывали в основном такие осложнения, как преждевременные роды, маловесность, повышенная перинатальная смертность, но

недостаточно внимания уделяли особенностям развития детей, родившихся после применения методов искусственного оплодотворения [25]. Как сравнительно наиболее часто встречающуюся патологию отмечали постгипоксические энцефалопатии в транзиторной форме и дисциркуляторные расстройства, большие и малые аномалии развития [10, 38]. Ведущими сотрудниками Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН было осуществлено катамнестическое наблюдение за 100 детьми из 145 наблюдавшихся в период новорожденности и сделан вывод о том, что психофизическое развитие этих детей протекало вполне удовлетворительно. Однако не указаны критерии, по которым выполняли оценку, не известны антропометрические и функциональные параметры обследованных детей, поскольку это не входило в задачи исследования.

Недоношенные составляют довольно большую группу среди детей, рожденных в результате ЭКО, именно поэтому качеству их жизни и особенностям перинатального периода посвящено отдельное исследование В.О. Мансимовой (2011) [16]. Автор изучила состояние здоровья 153 недоношенных детей, 78 из которых были зачаты методом ЭКО. Путем сравнения В.О. Мансимова показала, что после ЭКО в 2 раза чаще появлялись дети на сроке гестации 28–32 недель с морфофункциональной незрелостью, синдромом дыхательных расстройств. Кроме того, отмечено дисгармоничное физическое развитие, которое фиксировали у каждого шестого ребенка, а также гипотрофия более чем у половины детей. Важно, что у 40 % обследованных до 6–8-месячного возраста наблюдали темповую задержку психомоторного развития на фоне анемии, атопического дерматита и других патологических соматических состояний. В четырех случаях зафиксирована инвалидизация детей, однако дальнейшие наблюдения за их развитием не проводились.

Каждое медицинское исследование, обобщающее клинический опыт, создает основу для прогнозирования изучаемого состояния. В области репродуктивных технологий имеются единичные работы, в которых сделана попытка построить прогноз качества жизни детей, рожденных с помощью репродуктивных технологий [22]. Получены достоверные данные о зависимости состояния здоровья новорожденных от возраста родителей, количества плодов и условий вынашивания. Выявлены стойкие неврологические нарушения в группе обследованных детей, разработана программа по их динамическому наблюдению, но не приведены результаты длительных наблюдений.

По мере накопления теоретических и практических знаний появляется все больше публикаций, отражающих особенности периода новорожденности и развития детей после ЭКО [14]. Полученные данные порой неубедительны и противоречивы [15, 34, 40]. В то же время обзор, проведенный сотрудниками Центрального научно-исследовательского клинического института педиатрии, позволяет получить ответы на многие вопросы [5]. Так, установлено, что частота врожденных аномалий развития как в отечественных, так и в зарубежных клиниках репродукции превышает обычные показатели на 30–40 %, причем наиболее часто встречаются пищеводная и анальная атрезии [5, 6, 31, 41]. Однако не доказано, чем обусловлена эта ситуация – генетическими, экологическими и другими факторами или непосредственно процедурой ЭКО. Тем не менее риск возникновения врожденных пороков, в 2 раза превышающий таковой при обычной беременности, заставляет авторов рекомендовать рациональный подход к пренатальной диагностике.

Другая проблема – риск возникновения онкологических заболеваний, также обсуждается в литературе, однако сегодня она не находит своего подтверждения [5]. Наиболее традиционные и очевидные показатели развития детей – антропометрия и показатели фертильности в настоящее время также далеки от единообразия [5, 35, 39]. В большинстве наблюдений не выявлено существенных отличий от среднепопуляционных [9]. В некоторых работах отмечено отставание или даже превышение роста и массы тела детей по сравнению со средневозрастными нормами [35]. Особое внимание уделено развитию органа зрения [20], состоянию эндокринной системы [7], а также ЛОР-органов [21]. Во всех исследованиях подчеркнута зависимость поступательного своевременного и гармоничного развития различных органов и систем ребенка после ЭКО от особенностей вынашивания ребенка (степень зрелости и гестации плода, многоплодие, которое тесно связано с желанием родителей при ЭКО-оплодотворении). Некоторые исследователи сосредоточивают внимание на преимуществах развития ЭКО-ребенка после одноплодной беременности [23].

В последние годы опубликованы объемные аналитические исследования, основанные на совокупном анализе относительно длительных наблюдений, которые охватывают значительную выборку детей [9, 13, 15, 32]. Опыт прошедших четырех десятилетий внедрения и использования высокотехнологических методик в важнейшем медико-социальном направлении позволяет авторам сделать основополагающие выводы о соматическом состоянии детей и возможных рисках ЭКО-зачатия [1, 30, 37]. Соматическое состояние детей и антропометрические показатели периода новорожденности изучены

более подробно и демонстрируют незначительную задержку темпов психомоторного развития, а также преобладающую неврологическую симптоматику, которая нивелируется в течение первого года жизни. Общая заболеваемость детей как в целом, так и по отдельным органам и системам превышена незначительно [18]. Повышение риска смертности обусловлено «материнскими» факторами – фоновыми заболеваниями, многоплодием, особенностями ведения беременности и др. Повышение риска хирургических вмешательств связано с частотой врожденных пороков развития, которая отмечается в большинстве наблюдений.

Однако даже в столь объемных исследованиях отсутствуют катамнестические данные, которые могли бы дать возможность оценить риски здоровья и развития детей, рожденных способом экстракорпорального оплодотворения, и разработать меры профилактики, что определяет направление для будущих исследований. Представляется целесообразным проследить особенности и темпы роста детей, заболеваемость и фертильность, что позволит разработать план профилактических мероприятий. Особенно важно выявить особенности нервно-психического развития детей, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения, поскольку этот аспект является наименее изученным и наиболее значимым для семьи и государства.

Список литературы

1. Амирова, А. А. Прогнозирование исходов ЭКО и ЭКО/ИКСИ у бесплодных супружеских пар при некоторых формах бесплодия : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Амирова. – М., 2011. – 23 с.
2. Атласов, В. О. Особенности родоразрешения и состояния новорожденных у женщин после ЭКО / В. О. Атласов, О. Н. Аржанова, Н. Г. Кошелева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 52. – № 1. – С. 37–41.
3. Бахтиярова, В. О. Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. О. Бахтиярова. – М., 1993. – 22 с.
4. Боярский, К. Ю. Причины прерывания беременности после экстракорпорального оплодотворения и анализ клинических данных / К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков, Б. В. Леонченко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 57, № 4. – С. 73–75.
5. Кешишян, Е. С. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения / Е. С. Кешишян, А. Д. Царегородцев, М. И. Зиборова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 5. – С. 15–22.
6. Киншт, Д. А. Распространенность врожденных пороков развития у новорожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий / Д. А. Киншт, М. К. Соболева, И. В. Айзикович // Вестник Уральской академической науки. – 2014. – № 47 (1). – С. 44–48.
7. Копылова, И. В. Здоровье и эндокринный статус детей, рожденных с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / И. В. Копылова, И. И. Витязева // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 1. – С. 54–60.
8. Коротких, И. Н. Особенности адаптации в раннем неонатальном периоде новорожденных детей, рожденных у женщин с бесплодием в анамнезе после циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / И. Н. Коротких, И. И. Логвинова, В. С. Кузнецова // Журнал теоретической и практической медицины. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 59–62.
9. Краева, О. А. Состояние здоровья недоношенных детей первого года жизни, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения / О. А. Краева, Н. В. Башмакова, П. Б. Цивьян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63 (3). – С. 32–38.
10. Кулаков, В. И. Состояние здоровья новорожденных и детей первых лет жизни, зачатых в рамках программы ЭКО и ПЭ / В. И. Кулаков, Ю. И. Барашнев, В. О. Бахтиярова // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия; под ред. В. И. Кулакова и Б. В. Леонова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 612–642.
11. Лалаян, Т. Н. Состояние здоровья детей, рожденных с помощью новых репродуктивных технологий: дис. ... канд. мед. наук / Т. Н. Лалаян. – СПб., 2005. – 118 с.
12. Леонов, Б. В. Общая характеристика программы ЭКО и ПЭ / Б. В. Леонов, В. И. Кулаков // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / под ред. В. И. Кулакова и Б. В. Леонова. – М. : Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 5–14.
13. Лодырева, М. С. Характеристика перинатального периода у детей, рожденных в результате репродуктивных вспомогательных технологий / М. С. Лодырева, Л. А. Балькова, С. Б. Радынова, Л. В. Ледяйкина, И. С. Назарова, А. Г. Кеняйкина // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – Режим доступа : <https://science-education.ru/pdf/2019/6/29360.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 11.03.2020.
14. Лукшин, В. Н. Клиническая характеристика здоровых детей, зачатых в результате ЭКО / В. Н. Лукшин // Проблемы репродукции. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 54–55.

15. Малышкина, А. И. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения / А. И. Малышкина, Е. А. Матвеева, О. М. Филькина, И. С. Ермакова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – № 64 (1). – С. 39–45.
16. Мансимова, В. О. Состояние здоровья и качество жизни недоношенных детей грудного возраста, родившихся после экстракорпорального оплодотворения : дис. ... канд. мед. наук / В. О. Мансимова. – М., 2011. – 125 с.
17. Никитина, И. В. Патологические состояния у новорожденных, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий : автореф. дис. ... канд. наук / И. В. Никитина. – М., 2005. – 27 с.
18. Новицкая, Н. А. Течение беременности и перинатальные исходы после ЭКО : автореф. дис. ... канд. наук / Н. А. Новицкая. – М., 2008. – 24 с.
19. Орлова, О. С. Особенности обучения и воспитания детей, рожденных в результате экстракорпорального оплодотворения / О. С. Орлова, В. А. Печенина. – М. : Московский педагогический государственный университет, 2019. – 183 с.
20. Парамей, О. В. Состояние органа зрения детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения / О. В. Парамей, Е. И. Сидоренко // Вестник офтальмологии. – 1997. – Т. 113, № 2. – С. 23–25.
21. Пивнева, Н. Д. Состояние ЛОР-органов у детей, рожденных после применения экстракорпорального оплодотворения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Д. Пивнева. – М., 2012. – 22 с.
22. Плаксина, А. Н. Прогнозирование здоровья и качества жизни детей, рожденных с помощью вспомогательных репродуктивных технологий : дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Плаксина. – Екатеринбург, 2011. – 181 с.
23. Пыхтина, Л. А. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после ЭКО / Л. А. Пыхтина, О. Гаджимуратова, О. А. Филькина // Врач. – 2017. – № 1. – С. 24–26.
24. Рябинина, О. В. Данные эмбриологического исследования как прогностический фактор течения и результатов ЭКО/ИКСИ / О. В. Рябинина, И. Н. Коротких, В. Ю. Бригадирова // Молодежный инновационный вестник. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 85–86.
25. Савельева, Г. М. Здоровье детей, рожденных после ЭКО / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, Е. М. Карачунская, М. Е. Младова, М. А. Дронова, Г. М. Буслаева // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 49–54.
26. Союз педиатров России. Справка о состоянии здоровья детей, родившихся в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе ЭКО. – Режим доступа: <https://web.archive.org/web/20140418182237/http://www.pediatr-russia.ru/node/124>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 02.07.2020.
27. Тимкевич, О. Л. Перенос эмбрионов: пути повышения результативности ЭКО (Обзор литературы) / О. Л. Тимкевич // Проблемы репродукции. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 8–12.
28. Яковенко, Е. М. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и другие методы преодоления бесплодия / Е. М. Яковенко, С. А. Яковенко. – Казань. : Идел-Пресс, 2016. – 280 с.
29. Cederblad, M. Intelligence and behavior in children born after in vitro fertilization treatment / M. Cederblad, B. Friberg, F. Ploman, N. Sjoberg, K. Stjernqvist, E. Zackrisson // Human reproduction. – 1996. – № 11 (9). – P. 2052–2057.
30. Gissier, M. In vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991–1993 / M. Gissier, M. Silverio, E. Hemminki // Hum. Reprod. – 1995. – №10. –P. 1856–1851.
31. Hansen, M. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization / M. Hansen, J. Kurinczuk, C. Bower, S. Webb // The New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 346, № 10. – P. 725–730.
32. Hart, R. The long-term health outcomes for children born as a result of IV-treatment / R. Hart, R. J. Norman // Human reproduction Update. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 244–250.
33. Kallen, B. In vitro fertilization in Sweden: maternal characteristics / B. Kallen, O. K. Finnstrom, K. G. Nygren // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2005. – № 84. – P. 1185–1191.
34. Klemetti, R. Health of children born as a result of in vitro fertilization / R. Klemetti, T. Sevon, M. Gissler, E. Hemminki // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 5. – P. 1819–1827.
35. Makhoul, I. R. In vitro fertilization and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants / I. R. Makhoul, A. Tamir, D. Bader, A. Rotschild, Z. Weintraub, S. Yurman, D. Reich, Y. Bental, J. Jammalieh, T. Smolkin, P. Sujov, Z. Hochberg // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2009. – Vol. 94, № 5 – P. 355–359.
36. Nygren, K. G. Population-based Swedish studies of outcomes after in vitro fertilizations / K. G. Nygren, O. Finnstrom, B. Kallen, P. Olausson // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2005. – Vol. 86, № 7. – P. 774–782.
37. Olivennes, F. Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization / F. Olivennes, V. Kerblat, P. Rufat, V. Blachet, R. Fanchin, R. Frydman // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 67, № 2. – P. 284–289.
38. Olson, C. K. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects / C. K. Olson, K. M. Keppler-Noreui, P. A. Romitti, W. T. Budelier, G. Ryan, A. E. T. Sparks, B. J. Van Voorhis // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84, № 5. – P. 1308–1315.

39. Saunders, K. Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization / K. Saunders, I. Spensley, I. Munro, G. Halasz // *Pediatrics*. – 1996. – Vol. 97, № 5. – P. 688–692.
40. Savage, T. Childhood outcomes of assisted reproductive technology / T. Savage, J. Peek, P. L. Hofman, W. C. Cutfield // *Human reproduction*. – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 2392–2400.
41. Wennerholm, U. B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI / U. B. Wennerholm, C. Bergh, L. Hamberger, K. Lundin, L. Nilsson, M. Wikland, B. Kallen // *Human reproduction*. – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 944–948.
42. Westgaard, H. B. Danish National In-vitro Fertilization Registry 1994 and 1995 : a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings / H. B. Westgaard, A. M. Johansen, K. Erb, A. N. Andersen // *Human reproduction*. – 1999. – Vol. 14, № 7. – P. 1896–1902.

References

1. Amirova A. A. Prognozirovaniye iskhodov EKO i EKO/IKSI u besplodnykh supruzheskikh par pri nekotorykh formakh besplodiya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Predicting the outcomes of IVF and IVF / ICSI in infertile couples with some forms of infertility. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 23 p.
2. Atlasov V. O., Arzhanova O. N., Kosheleva N. G. Osobennosti rodorazresheniya i sostoyaniya novorozhdennykh u zhenshchin posle EKO [Features of childbirth and the state of newborns in women after IVF]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of obstetrics and women's diseases], 2004, vol. 52, no. 1, pp. 37–41.
3. Bakhtiarova V. O. Sostoyaniye zdorov'ya detey, rodivshikhsya v rezul'tate ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya i iskusstvennoy inseminatsii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [State of health of children born as a result of in vitro fertilization and artificial insemination. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 1993, 22 p.
4. Boyarskiy K. Yu., Gaydukov S. N., Leonchenko B. V. Prichiny preryvaniya beremennosti posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya i analiz klinicheskikh dannykh [Reasons for termination of pregnancy after in vitro fertilization and analysis of clinical data]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* [Journal of obstetrics and women's diseases], 2008, vol. 57, no. 4, pp. 73–75.
5. Keshishyan E. S., Tsaregorodtsev A. D., Ziborova M. I. Sostoyaniye zdorov'ya i razvitiye detey, rozhdennykh posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [State of health and development of children born after in vitro fertilization]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2014, no. 5, pp. 15–22.
6. Kinsht D. A., Soboleva M. K., Ayzikov I. V. Rasprostranennost' vrozhdennykh porokov razvitiya u novorozhdennykh posle primeneniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy [The prevalence of congenital malformations in newborns after the use of assisted reproductive technologies]. *Vestnik Ural'skoy akademicheskoy nauki* [Bulletin of the Ural Academic Science], 2014, no. 47(1), pp. 44–48.
7. Kopylova I. V., Vityazeva I. I. Zdorov'e i endokrinnyy status detey, rozhdennykh s pomoshch'yu metodov vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy (obzor literatury) [Health and endocrine status of children born using assisted reproductive technologies (literature review)]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology], 2012, no. 1, pp. 54–60.
8. Korotkikh I. N., Logvinova I. I., Kuznetsova V. S. Osobennosti adaptatsii v rannem neonatal'nom periode novorozhdennykh detey, rozhdennykh u zhenshchin s besplodiem v anamneze posle tsiklov ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya (EKO) [Features of adaptation in the early neonatal period of newborns born to women with a history of infertility after in vitro fertilization (IVF) cycles]. *Zhurnal teoreticheskoy i prakticheskoy meditsiny* [Journal of Theoretical and Practical Medicine], 2004, vol. 2, no. 1, pp. 59–62.
9. Kraeva O. A., Bashmakova N. V., Tsiv'yan P. B. Sostoyaniye zdorov'ya nedonoshennykh detey pervogo goda zhizni, zachatykh putem ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [State of health of premature children of the first year of life conceived by in vitro fertilization]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2018, no. 63 (3), pp. 32–38.
10. Kulakov V. I., Barashnev Yu. I., Bakhtiarova V. O. Sostoyaniye zdorov'ya novorozhdennykh i detey pervykh let zhizni, zachatykh v ramkakh programmy EKO i PE [State of health of newborns and children of the first years of life conceived as part of the IVF and PE]. *Ekstrakorporal'noe oplodotvorenie i ego novye napravleniya v lechenii zhenskogo i muzhskogo besplodiya* [In vitro fertilization and its new directions in the treatment of female and male infertility]. Ed. V. I. Kulakov, B. V. Leonov. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2004, pp. 612–642.
11. Lalayan T. N. Sostoyaniye zdorov'ya detey, rozhdennykh s pomoshch'yu novykh reproduktivnykh tekhnologiy. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [State of health of children born with the help of new reproductive technologies. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2005, 118 p.
12. Leonov B. V., Kulakov V. I. Obshchaya kharakteristika programmy EKO i PE [General description of the IVF and PE program]. *Ekstrakorporal'noe oplodotvorenie i ego novye napravleniya v lechenii zhenskogo i muzhskogo besplodiya* [In vitro fertilization and its new directions in the treatment of female and male infertility]. Ed. V. I. Kulakov i B. V. Leonov. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2004, pp. 5–14.

13. Lodyreva M. S., Balykova L. A., Radynova S. B., Ledyaykina L. V., Nazarova I. S., Kenyaykina A. G. Kharakteristika perinatal'nogo perioda u detey, rozhdennykh v rezul'tate reproduktivnykh vspomogatel'nykh tekhnologiy [Characteristics of the perinatal period in children born as a result of reproductive auxiliary technologies]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2019, no. 6. Available at: <https://science-education.ru/pdf/2019/6/29360.pdf> (accessed 11.03.2020).
14. Lukshin V. N., Klinicheskaya kharakteristika zdorovykh detey, zachatykh v rezul'tate EKO [Clinical characteristics of healthy children conceived as a result of IVF]. *Problemy reproduksii* [Problems of reproduction], 2005, vol. 11, no. 2, pp. 54–55.
15. Malyshkina A. I., Matveeva E. A., Fil'kina O. M., Ermakova I. S. Sostoyanie zdorov'ya detey pervogo goda zhizni, rodivshikhsya posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [State of health of children of the first year of life born after in vitro fertilization]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2019, no. 64 (1), pp. 39–45.
16. Mansimova V. O. Sostoyanie zdorov'ya i kachestvo zhizni nedonoshennykh detey grudnogo vozrasta, rodivshikhsya posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [State of health and quality of life of premature infants born after in vitro fertilization. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 125 p.
17. Nikitina I. V. Patologicheskie sostoyaniya u novorozhdennykh, rodivshikhsya v rezul'tate ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Pathological conditions in newborns born as a result of the use of assisted reproductive technologies. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 27 p.
18. Novitskaya N. A. Techenie beremennosti i perinatal'nye iskhody posle EKO. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Pregnancy and perinatal outcomes after IVF. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 24 p.
19. Orlova O. S., Pechenina V. A. Osobennosti obucheniya i vospitaniya detey, rozhdennykh v rezul'tate ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [Features of education and upbringing of children born as a result of in vitro fertilization]. Moscow, Moscow State Pedagogical University, 2019, 183 p.
20. Paramey O. V., Sidorenko E. I. Sostoyanie organa zreniya detey, rodivshikhsya v rezul'tate ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya [State of vision of children born as a result of in vitro fertilization]. *Vestnik oftalmologii* [Bulletin ophthalmology], 1997, vol. 113, no. 2, pp. 23–25.
21. Pivneva N. D. Sostoyanie LOR-organov u detey, rozhdennykh posle primeneniya ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The state of ENT organs in children born after the use of in vitro fertilization. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2012, 22 p.
22. Plaksina A.N. Prognozirovanie zdorov'ya i kachestva zhizni detey, rozhdennykh s pomoshch'yu vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Predicting the health and quality of life of children born with assisted reproductive technologies. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Yekaterinburg, 2011, 181 p.
23. Pykhtina L.A., Gadzhimuratova O., Fil'kina O. A. Sostoyanie zdorov'ya detey pervogo goda zhizni, rodivshikhsya ot odnoplodnoy beremennosti posle EKO [State of health of children of the first year of life born of a single-foetal pregnancy after IVF]. *Vrach* [Doctors], 2017, no. 1, pp. 24–26.
24. Ryabinina O. V., Korotkikh I. N., Brigadirova V. Yu. Dannye embriologicheskogo issledovaniya kak prognosticheskiy faktor techeniya i rezul'tatov EKO/IKSI [Data of embryological research as a prognostic factor of IVF course and results / ICSI]. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik* [Youth innovation Bulletin], 2012, vol. 1, no. 1, pp. 85–86.
25. Savel'eva G. M., Kurtser M. A., Karachunskaya E. M., Mladova M. E., Dronova M. A., Buslaeva G. M. Zdorov'e detey, rozhdennykh posle EKO [Health of children born after IVF]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology], 2010, no. 5, pp. 49–54.
26. Soyuz pediatrov Rossii. Spravka o sostoyanii zdorov'ya detey, rodivshikhsya v rezul'tate ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy, v tom chisle EKO [Union of Pediatricians of Russia. Certificate of health status of children born as a result of the use of assisted reproductive technologies, including IVF]. Available at: <https://web.archive.org/web/20140418182237/http://www.pediatr-russia.ru/node/124> (accessed 02.07.2020).
27. Timkevich O. L. Perenos embrionov: puti povysheniya rezul'tativnosti EKO (Obzor literatury) [Embryo Transfer: Ways to improve the effectiveness of IVF (Literature review)]. *Problemy reproduksii* [Problems of reproduction], 2007, vol. 13, no. 2, pp. 8–12.
28. Yakovenko E. M., Yakovenko S. A. Ekstrakorporal'noe oplodotvorenje (EKO) i drugie metody preodoleniya besplodiya. [In Vitro fertilization (IVF) and other methods of overcoming infertility]. Kazan, Idel-Press, 2016. 280 p.
29. Cederblad M., Friberg B., Ploman F., Sjoberg N. O., Stjernqvist K., Zackrisson E. Intelligence and behavior in children born after in vitro fertilization treatment. *Human reproduction*, 1996, no. 11 (9), pp. 2052–2057.
30. Gissier M., Silverio M., Hemminki E. In vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991-1993. *Human reproduction*, 1995, no. 10, pp. 1856–1851.
31. Hansen M., Kurinczuk J., Bower C., Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *The New England Journal of Medicine*, 2002, vol. 346, no. 10, pp. 725–730.

32. Hart R., Norman R. J. The long-term health outcomes for children born as a result of IV-treatment. *Human reproduction Update*, 2013, vol. 19, no. 3, pp. 244–250.
33. Kallen B., Finnstrom O., Nygren K. G. In vitro fertilization in Sweden: maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005, no. 84, pp. 1185–1191.
34. Klemetti R., Sevon T., Gissler M., Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics*, 2006, vol. 118, no. 5, pp. 1819–1827.
35. Makhoul I. R., Tamir A., Bader D., Rotschild A., Weintraub Z., Yurman S., Reich D., Bental Y., Jammalieh J., Smolkin T., Sujov P., Hochberg Z. In vitro fertilization and use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, 2009, vol. 94, no. 5, pp. 355–359.
36. Nygren K. G., Finnstrom O., Kallen B., Olausson P. Population-based Swedish studies of outcomes after in vitro fertilisations. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005, vol. 86, no. 7, pp. 774–782.
37. Olivennes F., Kerblat V., Rufat P., Blachet V., Fanchin R., Frydman R. Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertil. Steril*, 1997, vol. 67, no. 2, pp. 284–289.
38. Olson C. K., Keppler-Noreuil K. M., Romitti P. A., Budelier W. T., Ryan G., Sparks A. E. T., Van Voorhis B. J. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril*, 2005, vol. 84, no. 5, pp. 1308–1315.
39. Saunders K., Spensley I., Munro I., Halasz G. Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*, 1996, vol. 97, no. 5, pp. 688–692.
40. Savage T., Peek J., Hofman P. L., Cutfield W. S. Childhood outcomes of assisted reproductive technology. *Human reproduction*, 2011, vol. 26, no. 9, pp. 2392–2400.
41. Wennerholm U. B., Bergh C., Hamberger L., Lundin K., Nilsson L., Wikland M., Kallen B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Human reproduction*, 2000, vol. 15, no. 4, pp. 944–948.
42. Westgaard H. B., Johansen A. M., Erb K., Andersen A. N. Danish National In-vitro Fertilization Registry 1994 and 1995 : a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Human reproduction*, 1999, vol. 14, no. 7, pp. 1896–1902.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)
14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки)

УДК 616.981.71-082.5

DOI 10.17021/2020.15.4.116.125

© К.В. Котралева, Е.А. Попов, А.Г. Сердюков, 2020

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ БОЛЬНОГО АСТРАХАНСКОЙ РИККЕТСИОЗНОЙ ЛИХОРАДКОЙ

Котралева Камилля Владимировна, ассистент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kotralewa@yandex.ru.

Попов Евгений Антонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, ФГБОУ ВО ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Сердюков Анатолий Гаврилович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом последиplomного образования, ФГБОУ ВО ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Представлен анализ 172 случаев обращения за медицинской помощью в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» в связи с различными заболеваниями, сопровождающимися гипертермией, в том числе – 71 случай с поставленным впоследствии диагнозом «Астраханская риккетсиозная лихорадка» (основная группа) и 101 эпизод – с прочими заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой (группа сравнения). На основании жалоб, клинической картины, эпидемиологических, социальных и демографических характеристик составлен медико-социальный портрет больного Астраханской риккетсиозной лихорадкой.

Ключевые слова: Астраханская риккетсиозная лихорадка, эпидемиология, анкетирование, симптомы.

MEDICAL AND SOCIAL PORTRAIT OF THE STATISTICAL PATIENT WITH ASTRAKHAN RICKETSIOUS FEVER

Kotrалева Kamilya V., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kotralewa@yandex.ru.

Popov Evgeniy A., 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.

Serdyukov Anatoliy G., 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.

A survey was conducted of 172 people who applied for medical care at the regional clinical infectious diseases hospital, including 71 with a subsequently diagnosed Astrakhan rickettsial fever (main group) and 101 with other diseases accompanied by fever (comparison group). The survey included 38 items, which made it possible to draw up a medical and social portrait of the average patient with Astrakhan rickettsial fever considering social, epidemiological and demographic characteristics.

Key words: Astrakhan rickettsial fever, epidemiology, survey, symptoms.

Введение. Сегодня известны различные инфекционные заболевания, передающиеся трансмиссивным путем и протекающие с продолжительной лихорадкой и экзантемой [1, 10, 11, 12, 15]. Вызываемые вирусами и/или риккетсиями, они могут иметь различную степень тяжести (от легкой до тяжелой) и, помимо появления на фоне лихорадки экзантемы, ряд других симптомов. Например, заболевание, вызываемое вирусом Зика (переносчик – комары рода *Aedes*), проявляется также слабостью, головной болью, артралгиями и артритами [11]. Лихорадки Денге и Чикунгунья, возбудителями которых являются арбовирусы, имеют сходные симптомы (переносчик – комары рода *Aedes*), но при лихорадке Денге характерен геморрагический синдром, а лихорадка Чикунгунья протекает преимуще-

ственно с миалгиями [10, 14, 16, 17, 18, 19]. Патогенные для человека риккетсии, вызывающие, например, пятнистую лихорадку Скалистых гор, Средиземноморскую клещевую лихорадку, лихорадку Западного Нила, Крымскую геморрагическую лихорадку, могут передаваться при укусе зараженных вшей, клещей и блох [13]. Астраханская риккетсиозная лихорадка (АРЛ) – эндемичное для Астраханской области (АО) инфекционное заболевание, случаи которого в основном регистрируются в теплое время года в связи с активностью в это время переносчика – клеща рода *Rhipicephalus pumilio*. Первые упоминания данной болезни в научной литературе появились в 1970-х гг. [8, 9, 16, 20]. В 2013 г. на территории Российской Федерации официально было зарегистрировано 397 случаев заболевания АРЛ, 386 из которых – в АО [2, 3, 4, 5, 9].

Коренное население области в основном осведомлено о симптомах, способах передачи, прогнозе АРЛ, опасности самолечения, оно готово к принятию каких-либо мер для его предупреждения. Примечательно, что более высокая заболеваемость, ранее наблюдавшаяся в районах дельты реки Волги, в последние годы стала смещаться в сторону увеличения числа заболевших в городской черте [6, 7].

Цель: составить медико-социальный портрет потенциального больного Астраханской риккетсиозной лихорадкой.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ 172 случаев обращения за медицинской помощью в ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» в связи с различными заболеваниями, сопровождающимися гипертермией, в том числе – 71 наблюдение с поставленным впоследствии диагнозом «Астраханская риккетсиозная лихорадка» (основная группа) и 101 эпизод – с прочими заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой (острая респираторная вирусная инфекция, острая внебольничная пневмония, туберкулез, острый гастроэнтерит) (группа сравнения). На основании жалоб, клинической картины, динамики клинических, эпидемиологических, социальных и демографических характеристик создан медико-социальный портрет больного АРЛ. Статистическую обработку результатов исследования проводили в среде Microsoft Excel с помощью пакета «Анализ данных».

Результаты исследования и их обсуждение. Проанализированы обращения 65 (37,79 %) женщин, 107 (62,21 %) мужчин, в том числе в основной группе: 31 (43,66 %) женщины и 40 (56,34 %) мужчин, в группе сравнения: 34 (33,66 %) женщин и 67 (66,34 %) мужчин.

Заражение человека АРЛ возможно при укусе иксодовых клещей, инфицированных *Rickettsia conorii* subsp. *caspia*, или при контакте с гемолимфой данных насекомых, возможном при раздавливании клеща в процессе снятия его с кожных покровов или слизистых [9, 10, 15, 16, 17]. Соответственно, шансы «встречи» с данным заболеванием у человека тем выше, чем чаще и продолжительнее он находится в местах, где сконцентрированы популяции этих насекомых. Это может быть физическая работа вне офиса, отдых «на дикой природе», за городом, на рыбной ловле, приусадебном участке или на собственном подворье в городе.

Жители города составили 38,03 % (27) и 33,66 % (34) в основной группе и группе сравнения, соответственно (рис. 1).

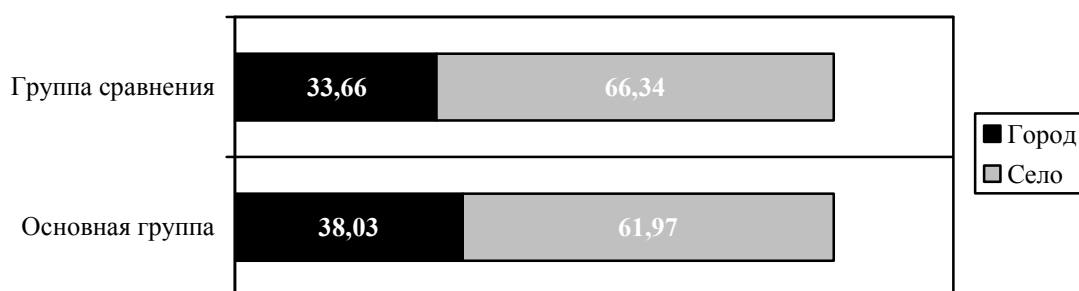


Рис. 1. Структура городских и сельских жителей среди лиц основной группы и группы сравнения (%)

В основной группе преобладали лица, проживающие в Приволжском, Красноярском и Наримановском районах АО, – 19,72, 15,49 и 11,27 %, соответственно. В группе сравнения чаще встречались пациенты из Камызякского, Енотаевского и Володарского районов АО – 10,89, 9,9 и 8,91 %, соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Распределение лиц из основной группы и группы сравнения по районам проживания в г Астрахани и АО

Район проживания	Группа сравнения		Основная группа	
	Абс.	%	Абс.	%
г. Астрахань	34	33,66	27	38,03
Ахтубинский район	3	2,97	–	–
Володарский район	9	8,91	2	2,82
Енотаевский район	10	9,90	2	2,82
Икрянинский район	1	0,99	3	4,23
Камызякский район	11	10,89	3	4,23
Красноярский район	5	4,95	11	15,49
Лиманский район	6	5,94	–	–
Наримановский район	5	4,95	8	11,27
Приволжский район	5	4,95	14	19,72
Харабалинский район	4	3,96	1	1,41
Черноярский район	3	2,97	–	–
Временное пребывание на территории Астраханской области	5	4,95	–	–
Итого	101	100	71	100

Примечание: Абс. – абсолютные значения

В обеих группах преобладали лица в возрасте от 40 до 70 лет, однако АРЛ несколько чаще встречалась в возрасте 50+, тогда как в группе сравнения преобладали лица в возрасте 40–70 лет (рис. 2).

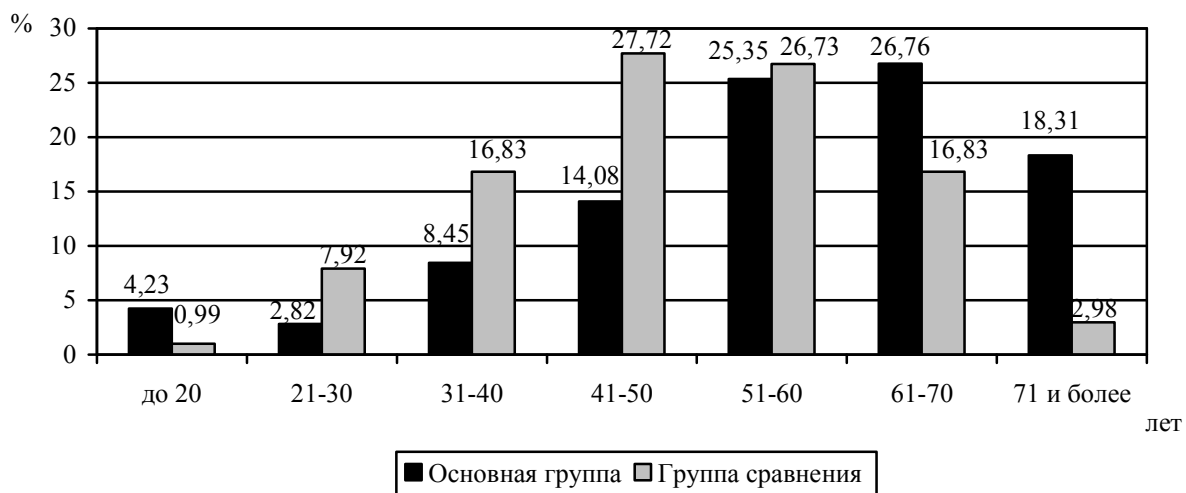


Рис. 2. Распределение по возрастам лиц основной группы и группы сравнения (%)

При анализе возрастного состава и трудовой занятости выявлено, что в основной группе пенсионеры составили 64,79 % (46), лица, работа которых связана с физическим трудом на свежем воздухе, – 12,68 % (9), лица, официально не работающие, – 8,45 % (6), лица, работа которых связана с офисным трудом, – 5,63 % (4), прочие – 8,45 % (6). В группе сравнения соотношение было несколько иным: пенсионеры – 28,71 % (29), официально не работающие – 24,75 % (25), работа связана с физическим трудом – 23,76 % (24), прочие – 15,84 % (16), работа связана с офисным трудом – 6,93 % (7) (рис. 3).

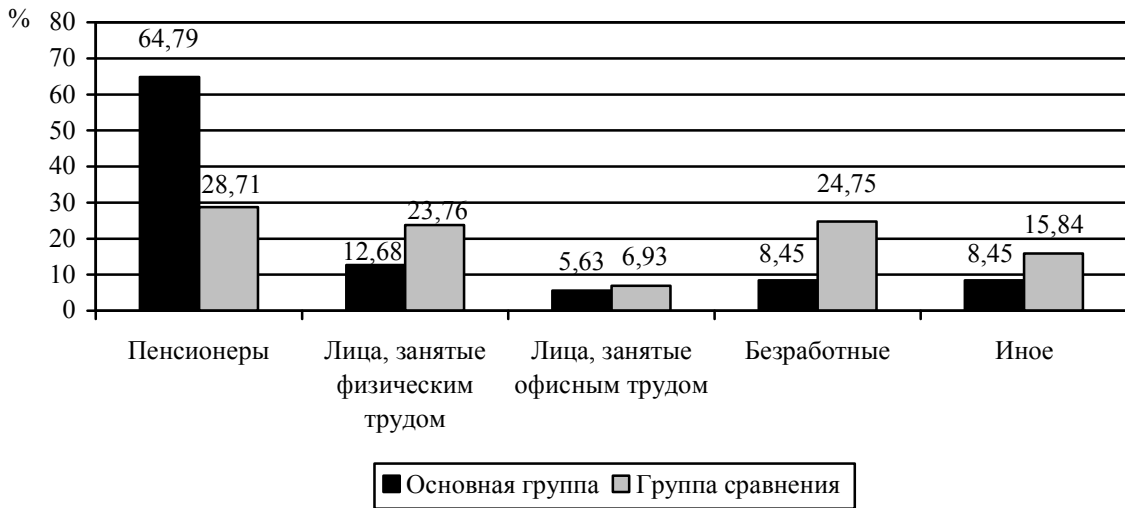


Рис. 3. Структура трудовой занятости лиц основной группы и группы сравнения (%)

Регулярно отдыхают за городом на природе, выезжая на дачу, рыбную ловлю, шашлыки, – 38,03 % (27) и 45,54 % (46) лиц основной группы и группы сравнения, соответственно; иногда – 60,56 % (43) и 36,63 % (37). В то же время – 1,41 % (1) и 5,94 % (6) человек из основной группы и группы сравнения, соответственно, не признают такой вид отдыха, а 11,88 % (12) человек группы сравнения регулярно выезжают за город, но не для отдыха, а по работе (строители, водители и т.д.) (рис. 4).

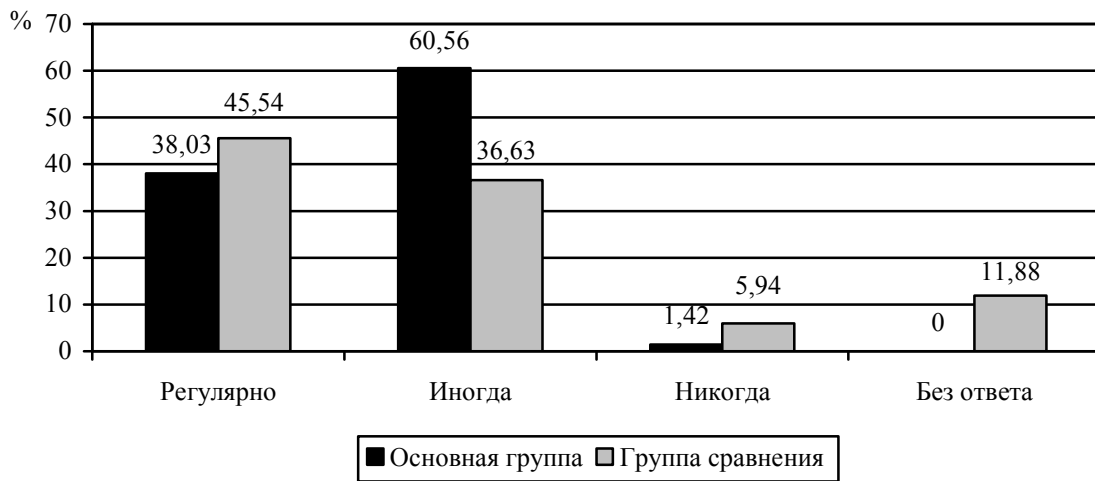


Рис. 4. Частота отдыха на природе или за пределами городской черты лиц основной группы и группы сравнения (%)

Проживали в доме с частичными удобствами 69,77 % (120) обследованных лиц, в квартире со всеми удобствами – 28,49 % (49), в общежитии – 1,16 % (2), иное – 0,58 % (1). Пациенты с АРЛ проживали в квартире со всеми удобствами в 39,44 % (28) случаев, в доме с частичными удобствами – в 60,56 % (43). В группе сравнения проживали в квартире со всеми удобствами 20,79 % (21), в доме с частичными удобствами – 76,24 % (77), в общежитии – 1,98 % (2), иное – 0,99 % (1) (рис. 5).

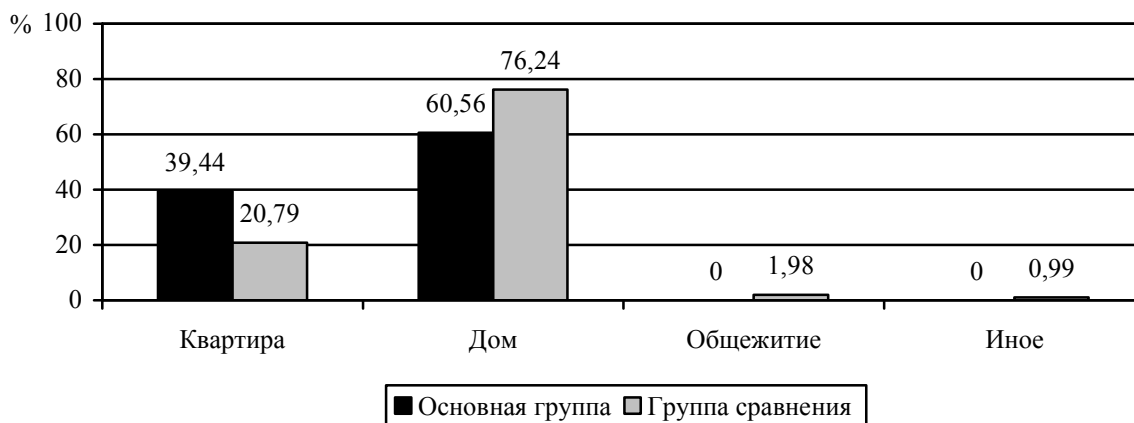


Рис. 5. Место проживания лиц основной группы и группы сравнения (%)

47,67 % (82) человек были женаты/замужем, 13,95 % (24) – разведены, 6,4 % (11) – овдовели, 31,98 % (55) состояли в гражданском браке. Из 71 больного АРЛ 57,75 % (41) были женаты/замужем, 29,58 % (21) – разведены, 7,04 % (5) – овдовели, 5,63 % (4) – в гражданском браке. В семье был один взрослый – 30,99 % (22) и 50,5 % (51), двое взрослых – 38,03 % (27) и 30,69 % (31), трое – 23,94 % (17) и 7,92 % (8), четверо и более – 7,04 % (5) и 9,9 % (10) в основной группе и группе сравнения, соответственно. Один ребенок в семье был у 62,07 % (18) и 14,85 % (15), два ребенка – у 24,14 % (7) и 10,89 % (11) в основной группе и группе сравнения, соответственно.

Преобладали лица со средним образованием – 45,07 % (32) и 51,49 % (52) и средним техническим образованием – 47,89 % (34) и 37,62 % (38), высшее образование было у 5,63 % (4) и 9,9 % (10); окончили 9 классов школы 1,41 % (1) и 0,99 % (1) в основной группе и группе сравнения, соответственно.

Сбор урожая на даче, рыбная ловля – это «отдых», считают 14,08 % (10) и 16,83 % (17); «источник дополнительного дохода» – 36,62 % (26) и 33,66 % (34); «основные продукты питания» – 1,41 % (1) и 6,93 % (7); «отдых и расширение рациона питания» – 46,48 % (33) и 30,69 % (31); «источник основного дохода» – 1,41 % (1) и 11,88 % (12) лиц основной группы и группы сравнения, соответственно. Расценивают свое питание как «разнообразное и полноценное» 23,94 % (17) и 41,58 % (42); употребляют овощи и фрукты только в сезон 46,48 % (33) и 30,69 % (31); употребляют мясо и/или птицу не чаще 2 раз в неделю 29,58 % (21) и 25,74 % (26) лиц основной группы и группы сравнения, соответственно. 1,98 % (2) человек из группы сравнения были вегетарианцами.

В общем состоянии своего здоровья оценивают как хорошее – 45,07 % (32) и 52,48 % (53); как удовлетворительное – 49,3 % (35) и 43,56 % (44); затрудняются ответить – 5,63 % (4) и 1,98 % (2) человек основной группы и 33,8 % (24) и 35,21 % (25) – из группы сравнения, соответственно. В группе сравнения в двух случаях пациенты расценили свое здоровье как «плохое» (1,98 %).

Травмы в анамнезе были у 4,23 % (3) и 7,92 % (8); операции – у 15,49 % (11) и 15,84 % (16) лиц основной группы и группы сравнения соответственно. Сопутствующие заболевания встречались в единичных случаях, среди них лидировала артериальная гипертензия в обеих группах (табл. 2).

Подавляющее большинство пациентов в обеих группах (91,55 % и 83,17 %) проходили диспансеризацию (профилактический медосмотр) более 5 лет назад. Ежегодную диспансеризацию проходило 8,45 % (6) и 12,87 % (13) лиц основной и группы сравнения, соответственно; 1 раз в 2 года – 3,96 % (4) пациентов только из группы сравнения.

Предпочитают обращаться за медицинской помощью при первых признаках инфекционного заболевания (повышение температуры, кашель и т.д.) 9,86 % (7) и 11,88 % (12); «в крайнем случае, так как предпочитают народные способы лечения» – 28,17 % (20) и 27,72 % (28); в основном справляются сами («лечусь тем, что рекомендует продавец в аптеке») – 29,58 % (21) и 31,68 % (32) лиц в основной группе и группе сравнения, соответственно. «Все зависит от самочувствия: если легкая простуда – обхожусь сам, при высокой температуре, кашле – вызову врача» утверждает 21,58 % (21) человек из основной группы и 21,78 % (22) – из группы сравнения. 1 раз в 6 месяцев проходит амбулаторное или стационарное лечение 1,41 % (1) и 5,94 % (6); 1 раз в год – 7,04 % (5) и 7,92 % (8);

менее 1 раза в год – 18,31 % (13) и 7,92 % (8) лиц основной и группы сравнения, соответственно. За медицинской помощью стараются обращаться так редко, что не могут вспомнить, когда это было в последний раз, – 59,15 % (42) и 69,31 % (70) лиц основной и группы сравнения, соответственно.

Таблица 2

Сопутствующие заболевания у лиц из основной группы и группы сравнения

Сопутствующие заболевания	Основная группа		Группа сравнения	
	Абс.	%	Абс.	%
Артериальная гипертензия	6	3,49	8	7,92
Хронический бронхит	–	–	5	4,95
Хронический гастрит	4	2,33	–	–
Гепатит	2	1,16	1	0,99
Грыжа	–	–	2	1,98
Язвенная болезнь	4	2,33	–	–
Пиелонефрит	2	1,16	1	0,99
Инфаркт	–	–	2	1,98
Инсульт	–	–	1	0,99
Рак молочной железы	1	0,58	1	0,99
Узловая струма	2	1,16	1	0,99
Хронический холецистит	1	0,58	5	4,95
Сахарный диабет	3	1,74	1	0,99

Примечание: Абс. – абсолютные значения

До обращения за медицинской помощью в связи с развитием настоящего инфекционного заболевания 52,11 % (37) и 63,37 % (64) обследованных лиц в основной группе и группе сравнения, соответственно, не знали о существовании АРЛ. Источником информации об АРЛ был доктор инфекционного стационара у 54,93 % (39) и 43,56 % (44); материалы на стенде или листовки в поликлинике – у 1,41 % (1) и 5,94 % (6); знакомые – у 43,66 % (31) и 33,66 % (34); телевидение – у 12,68 % (9) и 13,86 % (14); Интернет – у 1,41 % (1) и 8,91 % (9) лиц в основной группе и группе сравнения, соответственно. В то же время утверждают, что заражение АРЛ возможно при укусе клеща 70,42 % (50) и 61,39 % (62); при любом контакте с клещом (его раздавливании, снятии с одежды, животного) – 59,15 % (42) и 39,6 % (40); при укусе комара или мошки – 43,66 % (31) и 52,48 % (53) лиц в основной группе и группе сравнения, соответственно, причем 8,91 % (9) человек из группы сравнения считают, что одним из источников может быть и больной человек.

Госпитализация посредством самообращения пациентов основной группы была осуществлена в 11 случаях (15,5 %), в 38 (84,4 %) больные были доставлены каретой скорой помощи. В группе сравнения самообращение было в 20 случаях (19,8 %).

В основной группе первые симптомы заболевания в виде слабости, головной боли, лихорадки, болей в мышцах появлялись в сроки от 1 до 11 дней до поступления в стационар ($4,4 \pm 1,3$ дня). До госпитализации лихорадка беспокоила от 1 до 7 дней ($3,6 \pm 1,5$ дней) на уровне $37,5\text{--}40,1^\circ\text{C}$.

В группе сравнения первые признаки заболевания в виде снижения аппетита, слабости и гипертермии появлялись в сроки от 1 до 30 дней до момента госпитализации ($7,2 \pm 4,3$ дня). Чем выше была лихорадка, тем меньше был срок между началом заболевания и обращением за медицинской помощью ($r = 0,8$).

У пациентов с АРЛ характерная пятнисто-папулезная сыпь появлялась на 1–7 день от начала заболевания ($3,2 \pm 1,0$ дня), причем экзантема была решающим симптомом, по поводу которого люди обращались за медицинской помощью, если ранее предпочитали ограничиться симптоматическим самолечением ($r = 0,9$). При осмотре были отмечены такие признаки заболевания, как гиперемия зева (100 %), склерит (83 %), заложенность носа (4,2 %), увеличение периферических лимфоузлов (31 %), гепатомегалия (35,2 %), которые пациенты, напротив, не принимали во внимание, считая несущественными симптомами. Респираторной патологии не выявлялось, сатурация составляла $97,6 \pm 1,0$ %.

У 66 (93 %) пациентов заболевание протекало в средней степени тяжести, у 3 (4,2 %) заболевших зафиксировано тяжелое течение с развитием инфекционно-токсического шока, сердечно-сосудистой недостаточности или инфекционно-токсической почки.

На электрокардиограмме отклонения от нормы в виде мерцательной аритмии, неполной блокады правой ножки пучка Гиса, гипертрофии левого желудочка, нарушения внутрижелудочковой проводимости, метаболических нарушений миокарда выявлены у 23 (32,4 %) пациентов. При исследовании крови обнаружены: анемия – у 4 (8,9 %) больных, лейкоцитоз – у 6 (8,9 %) обследованных,

лейкопения – у 15 (21,1 %) пациентов, тромбоцитопения – у 56 (78,9 %) человек, ускорение скорости оседания эритроцитов – у 35 (49,3 %) пациентов, повышение содержания мочевины – у 6 (8,9 %) обследованных, креатинина – у 36 (50,7 %) человек, аланинаминотрансферазы – у 31 (43,7 %) больного.

Все пациенты получали этиотропную (доксциклин) и патогенетическую (инфузионная) терапию. Нормализация температуры наступала на 2–7 день терапии ($3,6 \pm 1,5$ дня), в общей сложности продолжительность лихорадки составила $8,0 \pm 2,0$ дня, сыпь исчезала на 4–10 день терапии ($6,0 \pm 1,1$ дней). Во всех случаях через 5–15 дней ($7,7 \pm 1,5$) антибактериальной терапии заболевание закончилось выздоровлением.

Для профилактики заражения АРЛ лица основной группы и группы сравнения, соответственно, использовали одежду с длинным рукавом и брюки в 61,97 % (44) и 51,49 % (52); закрытую обувь – в 91,55 % (65) и 66,34 % (67); головные уборы – в 92,96 % (66) и 81,19 %; репелленты – в 32,39 % (23) и 32,67 % (33) случаев. Считают, что клещей способны отпугивать масло ванили и масло гвоздики 22,77 % (23) и 23,76 % (24) из лиц основной группы и 33,8 % (24) и 35,21 % (25) – из группы сравнения, соответственно.

Для профилактики АРЛ в последующем планируют использовать репеллент 19,72 % и 15,84 %; репеллент и специальную одежду с длинными рукавами и брюки – 8,45 % и 7,92 %; репеллент и противовирусные препараты – 14,08 % и 13,86 %; спецодежду с длинными рукавами и брюки – 5,63 % и 1,98 %; противовирусные препараты – 2,82 % и 4,95 %; репеллент, специальную одежду (с длинными рукавами, брюки) и противовирусные препараты – 1,41 % и 2,97 % лиц основной и группы сравнения, соответственно. Самым популярным оказался ответ «для профилактики АРЛ ничего не планирую» – так ответило 43,66 % лиц из основной группы и 44,55 % – из группы сравнения (рис. 6).

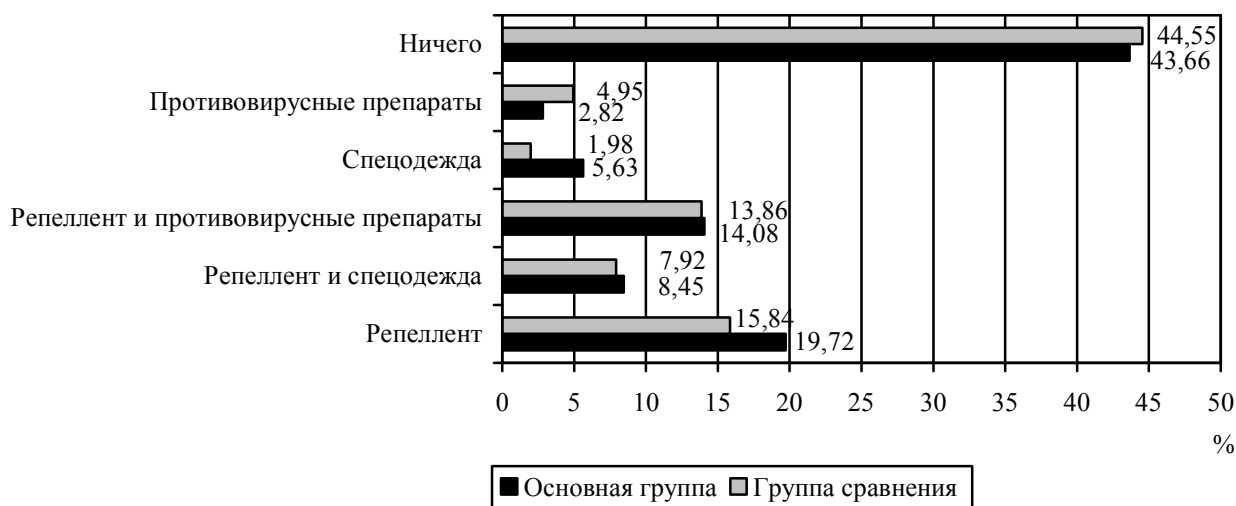


Рис. 6. Частота вариантов профилактики АРЛ среди лиц основной группы и группы сравнения (%)

Клинический пример. Мужчина 3., 52 года. Поступил в приемное отделение ГБУЗ АО «Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги» с жалобами на головную боль, слабость, повышение температуры до $38-39^{\circ}\text{C}$ и сыпь. При осмотре отмечено состояние средней степени тяжести, температура тела – $39,2^{\circ}\text{C}$, склерит, зев умеренно гиперемирован, миндалины не увеличены, язык обложен сероватым налетом, кариозных зубов нет. На коже конечностей, туловища, ладонях и подошвах определяется пятнисто-папулезная сыпь. Периферические лимфоузлы (подмышечные, передне- и заднешейные, паховые) увеличены до 1 степени, мягкоэластичные, безболезненные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 22 в 1 мин. Тоны сердца умеренно приглушены, систолический шум на верхушке. Частота сердечных сокращений – 94 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +1,5; +1; +0,5 см, край заострен, пальпация безболезненна. Селезенка не пальпируется. Из анамнеза выяснено, что лихорадка и слабость беспокоят пациента четвертые сутки, лечился ранее самостоятельно (принимал парацетамол, чай с малиной, растирал кожные покровы водкой), улучшения не отмечалось. В день обращения заметил на коже верхних и нижних конечностей сыпь, в связи с чем вызвал карету скорой помощи. Проживает

в Астрахани, в квартире со всеми удобствами, с женой и ребенком 15 лет. Работает автослесарем, каждые выходные выезжает на приусадебный участок, где выращивает овощи. 2 недели назад выехал в Приволжский район Астраханской области на рыбную ловлю. Со слов пациента, про АРЛ знает давно, считает, что данное заболевание возникает после укуса комаров или клещей и проявляется кратковременной лихорадкой и сыпью, для профилактики достаточно просто быть внимательнее на природе при выборе места для отдыха («чтобы рядом не было клещей») и использовать репеллент для отпугивания комаров. Обследован. В общем анализе крови – гемоглобин – 138 г/л, тромбоциты – 155×10^9 /л, лейкоциты – $5,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 4, сегментоядерные – 72, лимфоциты – 24, скорость оседания эритроцитов – 8 мм/ч. На электрокардиограмме – синусовая тахикардия. Результат полимеразной цепной реакции на АРЛ – положительно.

Назначена этиотропная (доксциклин) и инфузионная терапия. Нормализация температуры наступила на 4 день пребывания в стационаре, экзантема разрешилась на 6 день, на 8 день выписан с выздоровлением.

Заключение. Среднестатистический больной Астраханской риккетсиозной лихорадкой сегодня – это женатый мужчина старше 50 лет, со среднетехническим образованием, проживающий в г. Астрахани или в Приволжском, Красноярском, Наримановском районах Астраханской области в доме с частичными удобствами. Увлекается рыбной ловлей и работой на приусадебном участке, имеет скромный материальный достаток, в связи с чем данное «хобби», как правило, является источником дополнительного дохода и расширяет рацион питания его семьи. Предпочитает как можно реже обращаться за специализированной медицинской помощью (менее 1 раза в год), лечится при необходимости, народными средствами или руководствуясь рекомендациями сотрудника аптеки. Имеет общее представление об Астраханской риккетсиозной лихорадке как инфекционной болезни. Допускает возможность заражения как при укусе насекомых (в основном клеща, но, возможно, и комара, мошки), иногда использует для профилактики репеллент (причисляя к нему масло ванили и гвоздики), защитную одежду, закрытую обувь, но часто пренебрегает даже и этими нехитрыми мерами безопасности. Заболевание у него начиналось со слабости, головной боли, болей в мышцах, лихорадки, средняя продолжительность которой до начала специфической терапии составляла $3,6 \pm 1,5$ дней. Лихорадку пациент предпочитал лечить народными средствами или согласно рекомендациям фармацевта в аптеке. Через $3,2 \pm 1,0$ дня от начала заболевания, когда на высоте лихорадки появлялась экзантема, обращался за специализированной медицинской помощью в состоянии средней степени тяжести. На фоне этиотропной терапии в стационаре нормализация температуры наступала через $3,6 \pm 1,5$ дня, в общей сложности продолжительность лихорадки составила $8,0 \pm 2,0$ дня, сыпь исчезала через $6,0 \pm 1,1$ дней и через $7,7 \pm 1,55$ дней наступало выздоровление.

Список литературы

1. Бедлинская, Н. Р. Эпидемиологические аспекты Астраханской риккетсиозной лихорадки на территории Астраханской области / Н. Р. Бедлинская, Х. М. Галимзянов, Е. В. Мирекина, Р. С. Аракельян, А. А. Алиева, О. Н. Горева / В сборнике: Актуальные вопросы современной медицины. Материалы II Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 5–6 октября 2017 г.). – Астрахань : Изд-во Астраханского ГМУ, 2017. – С. 16–18.
2. Галимзянов, Х. М. Клинико-эпидемиологические особенности Астраханской риккетсиозной лихорадки / Х. М. Галимзянов, В. В. Василькова, Б. И. Кантемирова, И. О. Лунина // Пест-Менеджмент. – 2018. – Т. 105, № 1. – С. 18–22.
3. Ковалевская, А. А. Риск-ориентированная характеристика современной эпидемиологической обстановки в Астраханской области по Крымской геморрагической лихорадке / А. А. Ковалевская, О. Л. Василькова, Б. Л. Агапов, Е. В. Куклев, В. А. Сафронов, Ю. И. Ящечкин, В. П. Топорков, С. А. Щербакова, Н. Н. Никешина, Л. Н. Носкова, Т. Е. Аршба, Г. Г. Руденко, А. М. Шишлонов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 4. – С. 58–62.
4. Колчин, Е. А. Анализ проявления Астраханской риккетсиозной лихорадки на территории Астраханской области / Е. А. Колчин, А. Н. Бармин, Н. С. Шуваев, И. С. Шарова // Экология России: на пути к инновациям. – 2015. – № 11. – С. 95–98.
5. Лунина, И. О. Современные клинико-экологические особенности Астраханской риккетсиозной лихорадки / И. О. Лунина, Х. М. Галимзянов, В. В. Василькова // В сборнике: когнитивные аспекты развития бизнеса и общества. Сборник статей Международной научно-практической конференции. (г. Москва, 14 марта 2018 г.). – М. : Импульс, 2018. – С. 386–388.
6. Углева, С. В. Астраханская риккетсиозная лихорадка-клещевой риккетсиоз на территории Нижнего Поволжья / С. В. Углева, А. В. Тутельян, С. В. Шабалина // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 86–91.

7. Углева, С. В. Итоги и перспективы изучения клещевых трансмиссивных лихорадок (на примере Астраханской риккетсиозной лихорадки) / С. В. Углева, С. В. Шабалина, В. И. Покровский // *Инфекционные болезни*. 2016. – Т. 14, № 4. – С. 5–10.
8. Углева, С. В. Современная эпидемиолого-энтомологическая оценка трансмиссивных лихорадок, доминирующих на территории Астраханской области / С. В. Углева, А. В. Буркин, С. В. Шабалина // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2011. – Т. 59, № 4. – С. 5–11.
9. Углева, С. В. Эпидемиологическая характеристика природно-очаговых заболеваний с трансмиссивным механизмом передачи, доминирующих на территории Астраханской области / С. В. Углева, А. В. Буркин, И. Э. Борисова, С. В. Шабалина // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. – 2010. – № 17. – С. 167–173.
10. Чикунгунья. Всемирная организация здравоохранения. – 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 27.01.2020.
11. Christofferson, R. C. Zika Virus Emergence and Expansion: Lessons Learned from Dengue and Chikungunya May Not Provide All the Answers / R. C. Christofferson // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2016. – Vol. 95, № 1. – P. 15–18. doi: 10.4269/ajtmh.15-0866.
12. Huntington, M. K. Emerging Vector-Borne Diseases / M. K. Huntington, J. Allison, D. Nair // *Am. Fam. Physician*. – 2016. – Vol. 94, № 7. – P. 551–557.
13. Luce-Fedrow, A. Strategies for detecting rickettsiae and diagnosing rickettsial diseases / A. Luce-Fedrow, K. Mullins, A. P. Kostik, H. K. St John, J. Jiang, A. L. Richards // *Future Microbiol.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 537–564. doi: 10.2217/fmb.14.141.
14. Merle, H. Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue fever, Chikungunya, Zika virus, West Nile virus, and yellow fever / H. Merle, A. Donnio, A. Jean-Charles, J. Guyomarch, R. Hage, F. Najioullah, R. Césaire, A. Cabié // *J. Fr. Ophtalmol.* – 2018. – Vol. 41, № 6. – e235–e243. doi: 10.1016/j.jfo.2018.05.002.
15. Peters, C. J. Emerging infections: lessons from the viral hemorrhagic fevers / C. J. Peters // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* – 2006. – Vol. 117. – P. 189–196; discussion 196–197.
16. Sam, S. S. Review of Dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study / S. S. Sam, S. F. Omar, B. T. Teoh, J. Abd-Jamil, S. AbuBakar // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2013. – Vol. 7, № 5. – e2194. doi: 10.1371/journal.pntd.0002194.
17. White, M. K. Zika virus: An emergent neuropathological agent / M. K. White, H. S. Wollebo, J. David Beckham, K. L. Tyler, K. Khalili // *Ann. Neurol.* – 2016. – Vol. 80, № 4. – P. 479–489. doi: 10.1002/ana.24748.
18. Wiemer, D. Dengue fever: Symptoms, epidemiology, entomology, pathogen diagnosis and prevention / D. Wiemer, H. Frickmann, A. Krüger // *Hautarzt*. – 2017. – Vol. 68, № 12. – P. 1011–1020. doi: 10.1007/s00105-017-4073-6.
19. Xavier-Carvalho C. Host genetics and dengue fever / C. Xavier-Carvalho, C. C. Cardoso, F. de Souza Kehdy, A. G. Pacheco, M. O. Moraes // *Infect. Genet. Evol.* – 2017. – Vol. 56. – P. 99–110. doi: 10.1016/j.meegid.2017.11.009.
20. Zhu, Y. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii* / Y. Zhu, P. E. Fournier, M. Ereemeeva, D. Raoult // *BMC Microbiol.* – 2005. – № 5. – P. 11. doi: 10.1186/1471-2180-5-11.

References

1. Bedlinskaya N. R., Galimzyanov Kh. M., Mirekina Ye. V., Arakel'yan R. S., Aliyeva A. A., Goreva O. N. *Epidemiologicheskiye aspekty Astrakhanskoy rikketsioznoy likhoradki na territorii Astrakhanskoy oblasti* [Epidemiological aspects of the Astrakhan rickettsial fever in the Astrakhan region]. *Materialy II Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of the II International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". October 5–6, 2017]. Astrakhan. Publishing house of the Astrakhan State Medical University, 2017, pp. 16–18.
2. Galimzyanov Kh. M., Vasil'kova V. V., Kantemirova B. I., Lunina I. O. *Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti Astrakhanskoy rikketsioznoy likhoradki* [Clinical and epidemiological features of the Astrakhan rickettsial fever]. *Pest-Menedzhment* [Pest Management], 2018, vol. 105, no. 1, pp. 18–22.
3. Kovalevskaya A. A., Vasil'kova O. L., Agapov B. L., Kuklev Ye. V., Safronov V. A., Yashechkin Yu. I., Toporkov V. P., Shcherbakova S. A., Nikeshina N. N., Noskova L. N., Arshba T. Ye., Rudenko G. G., Shishlonov A. M. *Risk-orientirovannaya kharakteristika sovremennoy epidemiologicheskoy obstanovki v Astrakhanskoy oblasti po Krymskoy gemorragicheskoy likhoradke* [Risk-based characteristics of the current epidemiological situation in the Astrakhan region for Crimean hemorrhagic fever]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy* [Problems of especially dangerous infections], 2018, no. 4, pp. 58–62.
4. Kolchin Ye. A., Barmin A. N., Shuvayev N. S., Sharova I. S. *Analiz proyavleniya Astrakhanskoy rikketsioznoy likhoradki na territorii Astrakhanskoy oblasti* [Analysis of the manifestation of the Astrakhan rickettsial fever in the Astrakhan region]. *Ekologiya Rossii: na puti k innovatsiyam* [Ecology of Russia: Towards Innovation], 2015, no. 11, pp. 95–98.

5. Lunina I. O., Galimzyanov Kh. M., Vasil'kova V. V. Sovremennyye kliniko-ekologicheskiye osobennosti Astrakhanskoy rickettsioznoy likhoradki [Modern clinical and ecological features of the Astrakhan rickettsial fever]. V sbornike: kognitivnyye aspekty razvitiya biznesa i obshchestva. Sbornik statey Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [In the collection: cognitive aspects of business and society development. Collection of articles of the International Scientific and Practical Conference]. Moscow, Impuls, 2018, pp. 386–388.
6. Ugleva S. V., Tutel'yan A. V., Shabalina S. V. Astrakhanskaya rickettsioznaya likhoradka – kleshchevoy rickettsioz na territorii Nizhnego Povolzh'ya [Astrakhan rickettsial fever – tick-borne rickettsiosis in the Lower Volga region]. Infektsionnyye bolezni [Infectious diseases], 2018, vol. 16, no. 2, pp. 86–91.
7. Ugleva S. V., Shabalina S. V., Pokrovskiy V. I. Itogi i perspektivy izucheniya kleshchevykh transmissivnykh likhoradok (na primere Astrakhanskoy rickettsioznoy likhoradki) [Results and prospects of the study of tick-borne transmission fevers (on the example of the Astrakhan rickettsial fever)]. Infektsionnyye bolezni [Infectious diseases], 2016, vol. 14, no. 4, pp. 5–10.
8. Ugleva, S. V., Burkin A. V., Shabalina S. V. Sovremennaya epidemiologo-entomologicheskaya otsenka transmissivnykh likhoradok, dominiruyushchikh na territorii Astrakhanskoy oblasti [Modern epidemiological and entomological assessment of vector-borne fevers prevailing in the Astrakhan region]. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccine Prophylaxis], 2011, vol. 59, no. 4, pp. 5–11.
9. Ugleva S. V., Burkin A. V., Borisova I. E., Shabalina S. V. Epidemiologicheskaya kharakteristika prirodno-ochagovykh zabolevaniy s transmissivnym mekhanizmom peredachi, dominiruyushchikh na territorii Astrakhanskoy oblasti [Epidemiological characteristics of natural focal diseases with a transmission mechanism of transmission, dominant on the territory of the Astrakhan region]. Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii [Far Eastern Journal of Infectious Pathology], 2010, no. 17, pp. 167–173.
10. Chikugun'ya. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya [Chikugun'ya. World Health Organization], 2020. Available at : <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chikugunya> (accessed 27 January 2020).
11. Christofferson R. C. Zika Virus Emergence and Expansion: Lessons Learned from Dengue and Chikungunya May Not Provide All the Answers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 15–18. doi: 10.4269/ajtmh.15-0866.
12. Huntington M. K., Allison J., Nair D. Emerging Vector-Borne Diseases. *Am. Fam. Physician.*, 2016, vol. 94, no. 7, pp. 551–557.
13. Luce-Fedrow A., Mullins K., Kostik A. P., St John H. K., Jiang J., Richards A. L. Strategies for detecting rickettsiae and diagnosing rickettsial diseases. *Future Microbiol.*, 2015, vol. 10, no. 4, pp. 537–564. doi: 10.2217/fmb.14.141.
14. Merle H., Donnio A., Jean-Charles A., Guyomarch J., Hage R., Najioullah F., Césaire R., Cabié A. Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue fever, Chikungunya, Zika virus, West Nile virus, and yellow fever. *J. Fr. Ophtalmol.*, 2018, vol. 41, no. 6, e235–e243. doi: 10.1016/j.jfo.2018.05.002.
15. Peters, C. J. Emerging infections: lessons from the viral hemorrhagic fevers. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 2006, vol. 117, pp. 189–196; discussion 196–197.
16. Sam S. S. Review of Dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study / S. S. Sam, S. F. Omar, B. T. Teoh, J. Abd-Jamil, S. AbuBakar. *PLoS Negl Trop Dis.*, 2013, vol. 7, no. 5, e2194. doi: 10.1371/journal.pntd.0002194.
17. White M. K., Wollebo H. S., David Beckham J., Tyler K. L., Khalili K. Zika virus: An emergent neuropathological agent. *Ann. Neurol.*, 2016, vol. 80, no. 4, pp. 479–489. doi: 10.1002/ana.24748.
18. Wiemer D., Frickmann H., Krüger A. Dengue fever: Symptoms, epidemiology, entomology, pathogen diagnosis and prevention. *Hautarzt.*, 2017, vol. 68, no. 12, pp. 1011–1020. doi: 10.1007/s00105-017-4073-6.
19. Xavier-Carvalho C., Cardoso C. C., de Souza Kehdy F., Pacheco A. G., Moraes M. O. Host genetics and dengue fever. *Infect. Genet. Evol.*, 2017, vol. 56, p. 99–110. doi: 10.1016/j.meegid.2017.11.009.
20. Zhu Y., Fournier P. E., Eremeeva M., Raoult D. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. *BMC Microbiol.*, 2005, no. 5, p. 11. doi: 10.1186/1471-2180-5-11.

УДК 616.346.2-002.1-072.1-089.87

DOI 10.17021/2020.15.4.126.131

© Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов, Н.Г. Одишелашвили, 2020

РЕДКИЕ СЛУЧАИ ДЕСТРУКТИВНОГО АППЕНДИЦИТА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГРЫЖЕ

Одишелашвили Гиви Доментиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Пахнов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-927-660-27-82, e-mail: Pahnov1@mail.ru.

Одишелашвили Ната Гивиевна, студентка, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-964-883-68-43, e-mail: 8liano@mail.ru.

Представлены и описаны результаты успешного хирургического лечения пациентов с редкой локализацией деструктивного аппендицита в послеоперационной грыже.

Больная К., 76 лет, прооперирована через сутки от начала заболевания, при этом острый аппендицит явился случайной находкой. Произведена аппендэктомия и наложение илеостомы ввиду имеющихся показаний. Через 14 суток пациентка была выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

Больная М., 64 лет, госпитализирована в отделение хирургии для оказания медицинской помощи через трое суток от начала заболевания. В анамнезе отмечено хирургическое вмешательство по поводу спаечной кишечной непроходимости. Во время операции обнаружен деструктивно измененный червеобразный отросток, который был удален. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 27 сутки с момента госпитализации.

Ключевые слова: острый аппендицит, послеоперационная грыжа, атипичная клиника.

RARE CASES OF DESTRUCTIVE APPENDICITIS IN POSTOPERATIVE HERNIA

Odishelashvili Givi D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Pakhnov Dmitriy V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-927-660-27-82, e-mail: Pahnov1@mail.ru.

Odishelashvili Nata G., Student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-964-883-68-43, e-mail: 8liano@mail.ru.

Results of successful surgical treatment of patients with rare localization of destructive apptaditiitis in postoperative hernia are presented and described.

The patient is K., 76 years old, operated on a day from the onset of the disease, while acute apptaditiitis was an accidental find. Appendectomy and ileostomy were performed due to the available indications. After 14 days, the patient was discharged for outpatient treatment in a satisfactory condition.

Patient M., 64 years old, was hospitalized in the department of surgery to provide medical care three days from the onset of the disease. A history of surgery has been noted for adhesive intestinal obstruction. During the operation, a destructively modified worm-like process was detected, which was removed. The patient was discharged in a satisfactory condition on the 27th day from the moment of hospitalization.

Key words: acute appendix, postoperative hernia, atypical clinic.

Введение. Острый аппендицит, как и невправимая послеоперационная грыжа, в отдельности друг от друга встречаются в хирургической практике достаточно часто [2, 3, 4]. Их диагностика и выбор лечебной тактики в основном не представляют трудности для хирурга. Однако при сочетании

этих патологий возникает сложный вопрос о выборе хирургической тактики [10, 16, 17]. Промедление в выполнении хирургической операции приводит к развитию серьезных инфекционных осложнений и на этом фоне воспалительных «катастроф» сначала в грыжевом мешке, потом – в брюшной полости [7, 8, 13]. При этом вероятность летальности увеличивается в разы [5, 19]. В клинической практике врача-хирурга готовность к принятию верных решений при любой патологии, в том числе и редко встречаемой, является залогом успеха [9, 10, 12, 14]. Сочетание острого аппендицита и послеоперационной грыжи очень редкое, по статистике оно составляет тысячные проценты [11, 18, 20].

С учетом редкой встречаемости указанной локализации острого аппендицита, трудностей в постановке диагноза, отсутствия достаточной информации в доступной литературе и высокого процента осложнений, влекущих за собой тяжелый послеоперационный период, представлено и описано два наблюдения из клинической практики (за последние 20 лет).

Цель: описать результаты двух случаев из клинической практики, показавших успешное хирургическое лечение пациентов с редкой локализацией деструктивного аппендицита в послеоперационной грыже.

Материалы и методы исследования. Представлен результат лечения пациентов с наблюдением редкой локализации деструктивного аппендицита в послеоперационной грыже, при постановке диагноза использованы клинические рекомендации и стандарты. Клиническое обследование включало в себя анализ жалоб, анамнеза, осмотр и физикальное исследование. В лабораторные исследования вошли общеклинические анализы крови, мочи, биохимические и иммунологические исследования. Для определения уровней глюкозы, амилазы, С-пептида, мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы использовали биохимический анализатор «Beckman Coulter AU 680» («Beckman Coulter K.K. Mishima Factory and Laboratory», Япония).

Ультразвуковое исследование выполняли при помощи сканера «Aloka SSD-4500» («Aloka», Япония) с датчиками линейного и секторного сканирования с частотой 3,5 и 5 МГц в режиме реального времени.

Клиническое наблюдение 1. Больная К., 76 лет. Экстренно поступила в приемное отделение «Астраханская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства» 03.03.2001 г. через сутки после начала заболевания с болями в животе, тошнотой, рвотой, сухостью во рту. При осмотре определено: больная повышенного питания, состояние средней тяжести, в сознании, адекватна. Частота дыхательных движений – 22 в 1 мин, частота сердечных сокращений – 96 в 1 мин, артериальное давление – 150/90 мм рт. ст. Язык сухой. На передней брюшной стенке в гипогастрии определяется послеоперационная грыжа размерами 15 × 10 см. Послеоперационный рубец без признаков воспаления. Содержимое грыжевого мешка напряжено и не вправляется в брюшную полость. Кожа над ним гиперемирована. При пальпации грыжевое выпячивание болезненное. Живот в целом равномерно вздут. При перкуссии определяется тимпанит. Перистальтика вялая с единичными волнами. Печень и селезенка не пальпируются. Имеются признаки перитонизма. Стула не было сутки, дизурии нет. Исследование прямой кишки: ампула не расширена, пустая. На обзорной рентгенограмме брюшной полости имеются единичные чаши Клойбера. Поставлен диагноз: «Ущемленная послеоперационная грыжа, острая кишечная непроходимость». Отмечены сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца; стенокардия напряжения, II ФК; сахарный диабет 2 типа.

Больная госпитализирована в хирургическое отделение для оперативного лечения с предварительной предоперационной подготовкой. Пациентка прооперирована. Под общей анестезией иссечен старый послеоперационный рубец. Выделен грыжевой мешок размерами 20 × 15 см, при вскрытии которого выделился гной до 20,0 мл. Взят посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. При ревизии грыжевого мешка определено, что его содержимым являются петли подвздошной кишки до 1/3 от всего объема тонкой кишки, последние гиперемированы, сращены между собой и стенками грыжевого мешка, диаметр кишки до 2 см, жизнеспособны. В грыжевом мешке обнаружен червеобразный отросток длиной до 10 см, напряженный, утолщенный, покрыт фибрином. На верхушке имеется перфорационное отверстие до 3 мм. Здесь же определяется рыхлый инфильтрат, вызывающий тонкокишечную непроходимость. Произведена аппендэктомия. Культи отростка погружена узловыми швами. Учитывая признаки тонкокишечной непроходимости в грыжевом мешке, произвели освобождение тонкой кишки от сращений, вызывающих непроходимость. В верхнем этаже брюшной полости имел место массивный спаечный процесс. Вся тонкая кишка увеличена в диаметре до 4 см. Из-за технических трудностей назогастроинтестинальная интубация не произведена. В связи с этим была наложена концевая илеостома с интубацией просвета тонкой кишки антиперистальтически.

Произведено дополнительное дренирование брюшной полости. Пластику передней брюшной стенки не проводили. На кожу наложены швы.

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Дренажи из брюшной полости удалены на 3 сутки. Дренаж из просвета тонкой кишки удален на 5 сутки после операции, после восстановления перистальтики желудочно-кишечного тракта. Швы сняты на 11–12 сутки. Послеоперационный койко-день составил 14.

Больная выписана на амбулаторное лечение у хирурга. Через 4 месяца пациентка была осмотрена. Дефицита массы тела нет. Аппетит хороший. Послеоперационный рубец сформировался без признаков воспаления. Здесь же определялась послеоперационная грыжа размерами 25 × 15 см, вправляемая в брюшную полость. Признаков непроходимости не отмечено. В правой подвздошной области имеется концевая функционирующая илеостома. Признаков раздражения кожи нет. От предложенной повторной реконструктивной операции пациентка воздержалась.

Клиническое наблюдение 2. Больная М., 64 года. Экстренно поступила в приемное отделение ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» 05.10.2018 г. с разлитыми болями в животе, тошнотой, рвотой, неотхождением газов и стула, сухостью во рту. Заболела трое суток назад, когда появились умеренные схваткообразные боли в области послеоперационной грыжи и тошнота, после чего присоединилась рвота. За медицинской помощью не обращалась. В 2015 г. произведена полостная операция по поводу спаечной кишечной непроходимости, которая была ликвидирована путем рассечения спаек. В послеоперационном периоде сформировалась большая послеоперационная грыжа передней брюшной стенки. При поступлении больная пребывала в сознании, была адекватна. Кожные покровы обычной окраски, сухие, теплые. Частота дыхательных движений – 20 в 1 мин, частота сердечных сокращений – 92 в 1 мин, артериальное давление – 140/80 мм рт. ст. Язык сухой. На передней брюшной стенке по средней линии от мечевидного отростка до лона определяется послеоперационный рубец без признаков воспаления. В его проекции наблюдается грыжевое выпячивание, занимающее два этажа брюшной полости размерами 25 × 20 см, не вправляющееся в брюшную полость. При пальпации оно болезненно. Живот вздут. Перкуторно определяется тимпанит, перистальтика проявляется слабыми единичными волнами. Стула не было трое суток, дизурии нет. На обзорной рентгенограмме брюшной полости имеются чаши Клойбера, расположенные на разных уровнях. При выполнении компьютерной томографии выявлены расширенные петли тонкой кишки с уровнями жидкости. На основании проведенного обследования и имеющихся клинических данных был поставлен диагноз: «Острая кишечная непроходимость в грыжевом мешке». Определены показания к операции.

После проведения предоперационной подготовки 05.10.2018 г. сделана операция. Двумя окаймляющими разрезами вокруг грыжевого выпячивания иссечен кожно-жировой лоскут. Обнажены края прямых мышц живота. Грыжевой мешок размерами 30 × 20 см был вскрыт, выделился мутный выпот. Жидкость взята для анализа микрофлоры с определением чувствительности к антибиотикам. Содержимым являются петли тонкой и толстой кишок, которые спаяны между собой. Просвет их расширен до 5 см в диаметре. Верхний этаж практически замурован, пройти туда не представляется возможным в связи с высоким риском повреждения внутренних органов. Сращения в грыжевом мешке между петлями тонкой и толстой кишок были разъединены. При выделении илеоцекального угла вскрылся абсцесс с объемом содержимого до 40,0 мл. Гной взят на посев и чувствительность к антибиотикам. При дальнейшей ревизии обнаружен гангренозно измененный червеобразный отросток с перфорацией до 0,4 см, определен тифлит. Произведена аппендэктомия с погружением культи отростка узловыми швами. Учитывая все признаки кишечной непроходимости и невозможность заполнить назагастроинтестинальную интубацию, решено наложить концевую илеостому и антиперистальтическую интубацию свободных петель тонкой кишки в общей сложности до 2,5 метров. Произведен гемостаз, брюшная полость дренирована двумя трубками, на рану наложены швы и повязка.

Послеоперационный период протекал тяжело, парез купировался на 5 сутки. Илеостома функционировала, интубационная трубка была удалена на 6 сутки после операции. На 9 сутки в послеоперационной ране появился несформированный тонкокишечный свищ, который после проведенного лечения самостоятельно закрылся через 12 дней. Рана зажила вторичным натяжением. Послеоперационный койко-день составил 27.

Больная выписана на амбулаторное лечение у хирурга. В этом периоде пациентка получала лечение по поводу лигатурных свищей. Лечение проводилось консервативно.

Через 6 месяцев пациентка была осмотрена для возможного выполнения реконструктивной операции. При осмотре обнаружена послеоперационная грыжа, занимающая два этажа брюшной

полости. Рубец чистый, без воспаления. Илеостома функционирует хорошо. Признаков воспаления нет. 15.05.2019 г. выполнена операция. Двумя окаймляющими разрезами вокруг грыжевого выпячивания иссечен кожно-жировой лоскут. Выделен и вскрыт грыжевой мешок. Петли тонкой и толстой кишок разъединены между собой. После этого удалось войти в брюшную полость. Выполнен адгезиолизис. Затем двумя окаймляющими разрезами освобождена илеостома. Дистальный конец подвздошной кишки после дополнительной мобилизации выделен, затем произведено восстановление проходимости кишечного тракта путем наложения энтеро-энтероанастомоза «конец в конец». Края прямых мышц освобождены и выделены от сращений. Дефект в апоневрозе составил 25 × 15 см. Для выполнения пластики имеющегося дефекта использована разработанная в клинике методика. На данный способ получен патент на изобретение [1, 15]. Для профилактики возможного ретенционного осложнения в подкожную клетчатку установлен управляемый дренаж [6]. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Швы сняты на 12–14 день. Рана зажила первичным натяжением. Послеоперационный койко-день составил 16.

Больная выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение. Пациентка была осмотрена через год после реконструктивной операции, была трудоспособна. При осмотре вес составил 89 кг, определена прибавка на 10 кг. Рецидива грыжи нет.

Заключение. В результате проведенного лечения, несмотря на деструктивную форму аппендицита, осложнившую в обоих клинических случаях течение послеоперационной грыжи, достигнута полноценная санация грыжевого мешка, выполнена аппендэктомия, восстановлены проходимость и перистальтика кишечника путем наложения концевой илеостомы. В последующем периоде пациентам в плановом порядке показано выполнение закрытия илеостомы с наложением межкишечного анастомоза и герниопластикой. Сочетание реконструктивной операции на желудочно-кишечном тракте с пластической операцией на передней брюшной стенке не всегда бывает оправданно. Этот вопрос требует индивидуального подхода.

Описанные случаи представляют интерес для хирургов своей неклассической, атипичной клинической картиной, определяющей большую трудность диагностики и проблему своевременного оперативного пособия. Сочетание острого аппендицита и острой кишечной непроходимости заставляет изменить хирургическую тактику, которая в каждом отдельном случае не представляет затруднений для хирурга. Используемые схемы хирургического лечения можно считать методом выбора, который может привести к хорошему клиническому результату.

Список литературы

1. Алиев, Р. А. Новый способ герниопластики при гигантских вентральных грыжах / Р. А. Алиев, Г. Д. Одишелашвили // Медицинский вестник Юга России. – 2014, № 4. – С. 23–28.
2. Ачкасов, Е. Е. Острый аппендицит / Е. Е. Ачкасов, А. В. Пугаев, П. В. Мельников. – М. : Триада-Х, 2014. – 164 с.
3. Бондарев, В. А. Современное состояние проблемы хирургического лечения грыж и диапазмов передней брюшной стенки / А. В. Бондарев // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 8–11.
4. Ермолов, А. С. 20 лет неотложной хирургии органов брюшной полости в Москве / А. С. Ермолов, А. Н. Смоляр, И. А. Шляховский, М. Г. Храменков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 5. – С. 7–16.
5. Земляной, В. П. Редкое осложнение острого аппендицита / В. П. Земляной, Б. В. Сигуа, Э. Л. Латария, Д. С. Семин, Г. Н. Горбунов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2016. – Т. 60. № 3. – С. 56–60.
6. Зурнаджянц, В. А. Способ активного управляемого дренирования послеоперационных ран при больших и сложных грыжах / В. А. Зурнаджянц, В. А. Бондарев, Г. Е. Кирилин // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 170–172.
7. Колесников, Д. Л. Сравнение эффективности антибиотиков, используемых для антибиотикопрофилактики при остром аппендиците / Д. Л. Колесников, М. В. Кукош, В. А. Трухалев, Л. Н. Коптева // Хирургическая практика. – 2013, № 2. – С. 44–47.
8. Майстренко, Н. А. Аппендикулярный инфильтрат: диагностика и лечебная тактика / Н. А. Майстренко, П. Н. Ромащенко, М. В. Ягин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 5. – С. 57–62.
9. Майстренко, Н. А. Редкие случаи деструктивного аппендицита в паховой грыже / Н. А. Майстренко, П. Н. Ромащенко, М. В. Ягин, М. В. Лысанюк., Д. Е. Бессонов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 1. – С. 97–100.

10. Майстренко, Н. А. Современные тенденции в диагностике и лечении деструктивного аппендицита / Н. А. Майстренко, П. Н. Ромашенко, М. В. Ягин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2017. – Т. 176, № 3. – С. 67–73.
11. Мельников, П. В. Острый аппендицит в послеоперационной грыже / П. В. Мельников, Е. Е. Ачкасов, А. В. Пугаев, С. Ф. Алекперов, В. И. Посудневский, А. Г. Абдуллаев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015, № 1. – С. 85–89.
12. Мяконький, Р. В. Случай дивертикулярной болезни тонкой кишки, осложнившейся перфорацией дивертикула с образованием межкишечного абсцесса и развитием острой кишечной непроходимости / Р. В. Мяконький, К. О. Каплунов // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 52, № 4. – С. 55–59.
13. Мяконький, Р. В. Случай полного удвоения матки и шейки матки, диагностированный случайно / Р. В. Мяконький, К. О. Каплунов // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 53, № 1. – С. 56–58.
14. Мяконький, Р. В. Случай грыжи амианда, осложнившейся гемоперитонеумом и забрюшинной гематомой / Р. В. Мяконький, К. О. Каплунов, А. Ю. Иванченко // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 57, № 1. – С. 44–52.
15. Одишелашвили, Г. Д. Пат. 2341206 Рос. Федерация, МПК А61В 17/00 Способ герниопластики при гигантских вентральных грыжах / Г. Д. Одишелашвили, Р. А. Алиев; заявитель и патентообладатель Одишелашвили Гиви Доментиевич. – № 2007112062/14; заявл. 02.04. 2007; опубл. 20.12.2008. Бюл. № 35.
16. Руденко, В. Н. Редкая осложненная форма клинического течения острого деструктивного аппендицита / В. Н. Руденко, В. С. Брежнев, Н. А. Колпаков, А. Е. Емельяченко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2004. – № 3. – С. 85–87.
17. Agarwal, N. Appendicitis in paraumbilical hernia mimicking strangulation: a case report and review of the literature / N. Agarwal, S. Goyal, A. Kumar, A. Garg, N. Kaur, A. Gupta // Hernia. – 2013. – № 4. – P. 531–532. doi: 10.1007/s10029-013-1118-3.
18. Freeman, K. S. Acute Appendicitis Involving a De Garengeot Hernia / K. S. Freeman, M. M. Picard, M. D. Kovacs // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2018. – Vol. 42, № 5. – P. 727–729. doi: 10.1097/RCT.0000000000000750
19. Galinanes, E. L. Appendicitis found in an incisional hernia / E. L. Galinanes, A. Ramaswamy // Surg. Case Rep. – 2012. – Vol. 8, № 3. – P. 1–4. doi:10.1093/jscr/2012.8.3.
20. Thomas, W. E. Appendicitis in external herniae / W. E. Thomas, K. D. Vowles, R. C. Williamson // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1982. – Vol. 64, № 2. – P. 121–122.

References

1. Aliev R. A., Odishelashvili G. D. Novyy sposob gernioplastiki pri gigantских ventral'nykh gryzhakh [Newmethod of hernioplasty in patients with giant ventral hernias]. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii [Medical Herald of the South of Russia], 2014, no. 4, pp. 23–28.
2. Achkasov E. E., Pugaev A. V., Mel'nikov P. V. Ostryy appenditsit [Acute appendicitis]. Moscow, Triad-X, 2014, 164 p.
3. Bondarev V. A. Sovremennoe sostoyanie problemy khirurgicheskogo lecheniya gryzh i diastazov peredney bryushnoy stenki [The current state of the problem in surgical treatment of hernias and diastasis of the anterior abdominal wall]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 8–11.
4. Ermolov A. S., Smolyar A. N., Shlyakhovskiy I. A., Khramenkov M. G. 20 let neotlozhnoy khirurgii organov bryushnoy polosti v Moskve [20 years emergency surgery of abdominal organs in Moscow]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2014, no. 5, pp. 7–16.
5. Zemlyanoy V. P., Sigua B. V., Latariya E. L., Semin D. S., Gorbunov G. N. Redkoe oslozhenie ostrogo appenditsita [A rare complication of acute appendicitis]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina [Preventive and clinical medicine], 2016, vol. 60, no. 3, pp. 56–60.
6. Zurnadzh'yants V. A., Bondarev V. A., Kirilin G. E. Sposob aktivnogo upravlyaemogo drenirovaniya posleoperatsionnykh ran pri bol'shikh i slozhnykh gryzhakh [The method of active guided drainage of postoperative wounds at large and complex hernia]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 3, pp. 170–172.
7. Kolesnikov D. L., Kukosh M. V., Trukhalev V. A., Kopteva L. N. Sravnenie effektivnosti antibiotikov, ispol'zuemykh dlya antibiotikoprofilaktiki pri ostrom appenditsite [Comparison of the effectiveness of antibiotics used for antibiotic prophylaxis in acute appendicitis]. Khirurgicheskaya praktika [Surgical practice], 2013. no. 2, pp. 44–47.
8. Maystrenko N. A., Romashchenko P. N., Yagin M. V. Appendikulyarnyy infil'trat: diagnostika i lechebnaya taktika [Appendiceal mass: diagnostics and treatment strategy]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [Grekov's Bulletin of Surgery], 2016, vol. 175, no. 5, pp. 57–62.
9. Maystrenko N. A., Romashchenko P. N., Yagin M. V., Lysanyuk M. V., Bessonov D. E. Redkie sluchai destruktivnogo appenditsita v pakhvoy gryzhe [Rare cases of destructive appendicitis in the inguinal hernia]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [Grekov's Bulletin of Surgery], 2016, vol. 175, no. 1, pp. 97–100.

10. Maystrenko N. A., Romashchenko P. N., Yagin M. V. Sovremennye tendentsii v diagnostike i lechenii destruktivnogo appenditsita [Modern tendencies in diagnostics and treatment of destructive appendicitis]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [Grekov's Bulletin of Surgery], 2017, vol. 176, no. 3, pp. 67–73.
11. Mel'nikov P. V., Achkasov E. E., Pugaev A. V., Alekperov S. F., Posudnevskiy V. I., Abdullaev A. G. Ostryy appenditsit v posleoperatsionnoy gryzhe [Acute appendicitis in postoperative hernia]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2015, no. 1, pp. 85–89.
12. Myakon'kiy R. V., Kaplunov K. O. Sluchai divertikulyarnoy bolezni tonkoy kishki, oslozhnivsheysya perforatsiyey divertikula s obrazovaniem mezhkishechnogo abstsessa i razvitiem ostroy kishechnoy neprokhodimosti [A case of diverticular disease of the small intestine complicated by perforation of the diverticulum, interintestinal abscess and acute intestinal obstruction]. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Volgograd Journal of Medical Research], 2016, vol. 52, no. 4, pp. 55–59.
13. Myakon'kiy R. V., Kaplunov K. O. Sluchai polnogo udvoeniya matki i sheyki matki, diagnostirovanny sluchayno [A case report of a complete duplication of the uterus and cervix diagnosed incidentally]. Volgogradskij-nauchno-meditsinskiy zhurnal. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Volgograd Journal of Medical Research], 2017, vol. 53, no. 1, pp. 56–58.
14. Myakon'kiy R. V., Kaplunov K. O., Ivanchenko A. Yu. Sluchay gryzhi amianda, oslozhnivsheysya gemoperitoneumom i zabryushinnoy gemotomoy [The case of an amyand hernia, complicated by a retroperitoneal hematoma and a hemoperitoneum]. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Volgograd Journal of Medical Research], 2018, vol. 57, no. 1, pp. 44–52.
15. Odishelashvili G. D., Aliev R. A. Sposob gernioplastiki pri gigantskikh ventral'nykh gryzhakh [Method of hernioplasty at huge ventral hernias]. Patent RF, no. 2341206, 2008.
16. Rudenko V. N., Brezhnev V. S., Kolpakov N. A., Emel'yanchenko A. E. Redkaya oslozhnennaya forma klinicheskogo techeniya ostrogo destruktivnogo appenditsita [Rare complicated form of clinical course of acute destructive appendicitis]. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal [Far eastern medical journal]. 2004, no. 3, pp. 85–87.
17. Agarwal N., Goyal S., Kumar A., Garg A., Kaur N., Gupta A. Appendicitis in paraumbilical hernia mimicking strangulation: a case report and review of the literature. Hernia, 2013, no. 4 pp. 531–532. doi: 10.1007/s10029-013-1118-3.
18. Freeman K. S., Picard M. M., Kovacs M. D. Acute Appendicitis Involving a De Garengeot Hernia. J. Comput. Assist. Tomogr., 2018, vol. 42, no. 5, pp. 727–729. doi: 10.1097/RCT.0000000000000750.
19. Galiñanes E. L., Ramaswamy A. Appendicitis found in an incisional hernia. Surg. Case Rep., 2012, vol. 8, no. 3, pp. 1–4 doi:10.1093/jscr/2012.8.3.
20. Thomas W. E., Vowles K. D., Williamson R. C. Appendicitis in external herniae. Ann. R. Coll. Surg. Engl., 1982, vol. 64, no. 2, pp. 121–122.

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.

3. Автор гарантирует наличие у него **исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности** согласно действующему законодательству. 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 обеспечения опубликования материала следует помнить о недопустимости 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 авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, и авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан 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 авторского текстового оригинала статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров авторского текстового оригинала статьи 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. **Авторский текстовый оригинал статьи должен быть представлен в 1 экземпляре, 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 авторского текстового оригинала статьи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзачными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского текстового оригинала статьи 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) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р:

- 03.02.03 – Микробиология (медицинские науки),
- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки),
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки),
- 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки),
- 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки),
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки),
- 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки),
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки),
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки),
- 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки),
- 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

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 обязательна), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, других видов статей и писем в редакцию – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных статей и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст авторского текстового оригинала статьи 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 деления 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 следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

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 подрисуночными 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 языках (на кириллице), затем – иностранные (на латинице). 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. : ГБОУ ДПО ВУНМИЦ 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 <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окно переключения между стандартами размещается над 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:** Osipenkova-Vichtomova T. K. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey* [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 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:** Ponezheva Zh. B. *Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii*. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 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 Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.

7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. *Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra* [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. *Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.

8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv* [State Register of Medicines]. Available at : <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 11 February 2019).

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи не менее, чем в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права с согласием на обработку персональных данных.

2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору 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.

Скан-копии сопроводительных документов, первой страницы одного из экземпляров рукописи с визой «В печать», подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов, а также текст статьи направлять на электронный адрес astrakhan_medical_journal@mail.ru.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE "ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL"

Please note that the "Astrakhan Medical Journal" is included into the list of leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the Higher Attestation Committee of the RF, which should publish the main scientific results of dissertations for the scientific degree of a doctor and candidate of sciences. To meet the requirements of the journal, authors should strictly observe the following rules

1. These requirements are developed to meet the "**Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**" compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and can be updated in the future.

2. "**Astrakhan Medical Journal**" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author's guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left - 2 cm, right - 2 cm, top - 2 cm, bottom - 2.5 cm.

8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information**:

1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);

2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);

3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 90-p of December 28, 2018):

03.02.03 - **Microbiology** (medical sciences),
14.01.01 - **Obstetrics and gynecology** (medical sciences),
14.01.04 - **Internal diseases** (medical sciences),
14.01.05 - **Cardiology** (medical sciences),
14.01.08 - **Pediatrics** (medical sciences),
14.01.09 - **Infectious diseases** (medical sciences),
14.01.16 - **Phthysiology** (medical sciences),
14.01.17 - **Surgery** (medical science),
14.01.21 - **Hematology and blood transfusion** (medical sciences),
14.01.25 - **Pulmonology** (medical sciences),
14.01.28 - **Gastroentorology** (medical sciences),
14.03.01 - **Human anatomy** (medical sciences),
14.03.06 - **Pharmacology, Clinical Pharmacology** (medical sciences),
14.03.09 - **Clinical immunology, allergology** (medical sciences),
14.03.10 - **Clinical laboratory diagnostics** (medical sciences),
14.03.11 - **Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy** (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 10 pt). The summary should be concise and informative, and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5-10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (at least 20 sources - for original articles and at least 30 - for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in «**Materials and methods**»:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);

- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc .;

- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);

- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);

- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;

- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;

- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;

- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + s$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **"Results and their discussion"** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: * - the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);

- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by **“References”** (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: list the names and initials of all authors if six or fewer, otherwise list the first six and add the “et al.”; do not use periods after the authors' initials; the title of the publication; the name of the journal (collection); the year of publication, volume, issue number, page (from - to).

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Zaretskiy A. P., Kuleshov A. P., Gromytko G. A. Sovremennyye mediko-tekhnicheskie kontseptsii analiza endokardial'nykh signalov pri fibrillyatsii predserdiy [Current Medical and Technical Concepts in the Analysis of Endocardial Signals in Atrial Fibrillation]. Meditsinskaya tekhnika [Biomedical Engineering], 2017, no. 3 (303), pp. 23–27.

if the source is in the Latin characters

Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. African Journal of Biotechnology, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 306–310.

Uphoff E. P., Bird P. K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. European Respiratory Journal. Open Research, 2017, vol. 3. no. 3, pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: provide the names and initials of all authors, the book title by the cover sheet, place of publication, publisher, year, total number of pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Osipenkova-Vichtomova T. K. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.

if the source is in the Latin characters

Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology, 2016, 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: provide inclusive page numbers, authors, chapter titles, book title, editor, publisher and year.

Example:

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K.W. Kinzler. New York, McGraw-Hill, 2002, pp. 93-113.

Media: provide specific URL address and date information was accessed.

Example: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. FDA Consumer magazine [serial online]. January–February 1996. Available at: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html. Accessed August 31, 1998.

Conferences and Meetings:

if the source is in the Cyrillic characters

Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny" [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.

if the source is in the Latin characters

Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28-Aug 2 2002, Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany), Peter Lang, 2004, 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 p.

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo, 2005, 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

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.

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc., 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.
2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).
3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.
4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.
5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,
Astrakhan State Medical University, «Astrakhan Medical Journal», the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents**, **the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, **the last page** with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to astrakhan_medical_journal@mail.ru.

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2020

ТОМ 15

№ 4

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – О.В. Рубальский
Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Дата выхода – 28.12.2020

Уч. печ. л. – 8,3

Заказ № 4937

Тираж 500 экз. (Первый завод – 92 экз.)

Цена свободная

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
Адрес издателя, редакции, типографии:
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121