



# Вестник

## Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание

ISSN 2309-7183



№6, 2019

[vestnikbgmu.ru](http://vestnikbgmu.ru)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# Вестник Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание

№6, 2019 г.

## **Редакционная коллегия:**

**Главный редактор:** чл.-корр. РАН, проф. Павлов В.Н. – ректор Башкирского государственного медицинского университета (Уфа)

**Зам. главного редактора:** проф. Нартайлаков М.А. (Уфа)

**Члены редакционной коллегии:** проф. Катаев В.А. (Уфа); проф. Ахмадеева Л.Р. (Уфа); доц. Цыглин А.А. (Уфа); проф. Галимов О.В. (Уфа); проф. Загидуллин Н.Ш. (Уфа); проф. Малиевский В.А. (Уфа); доц. Стрижков А.Е. (Уфа); проф. Еникеев Д.А. (Уфа); доц. Гончаров А.В. (Уфа); проф. Мавзютов А.Р. (Уфа); проф. Гильманов А.Ж. (Уфа); проф. Минасов Б.Ш. (Уфа); проф. Викторова Т.В. (Уфа); проф. Валишин Д.А. (Уфа); проф. Сахаутдинова И.В. (Уфа); проф. Садритдинов М.А. (Уфа); проф. Новикова Л.Б. (Уфа); проф. Верзакова И.В. (Уфа); проф. Моругова Т.В. (Уфа); проф. Гильмутдинова Л.Т. (Уфа).

## **Редакционный совет:**

Чл.-корр. РАН, проф. Тимербулатов В.М. (Уфа), проф. Бакиров А.А. (Уфа), проф. Ганцев Ш.Х. (Уфа), доц. Шебаев Г.А. (Уфа), проф. Мулдашев Э.Р. (Уфа), проф. Викторов В.В. (Уфа), проф. Кубышкин В.А. (Москва), проф. Гальперин Э.И. (Москва), проф. Вишневский В.А. (Москва), чл.-корр. РАМН, проф. Аляев Ю.Г. (Москва), чл.-корр. РАМН, проф. Чучалин А.Г. (Москва), чл.-корр. РАМН, проф. Долгушин И.И. (Челябинск), чл.-корр. РАМН, проф. Котельников Г.П. (Самара), проф. Созинов А.С. (Казань).

Состав редакции сетевого издания «Вестник Башкирского государственного медицинского университета»: зав. редакцией – к.м.н. Кашаев М.Ш.

ответственный секретарь – к.м.н. Рыбалко Д.Ю.

научный редактор – к.фарм.н. Файзуллина Р.Р.

технический редактор – к.м.н. Насибуллин И.М.

художественный редактор – доц. Захарченко В.Д.

технический секретарь редакции - Зиятдинов Р.Р.

корректор – Брагина Н.А.

корректор-переводчик – к.ф.н. Майорова О.А.

ЗАРЕГИСТРИРОВАН В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ СВЯЗИ, ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ 26.07.2013, НОМЕР СВИДЕТЕЛЬСТВА ЭЛ № ФС 77 - 54905.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>И.Ф. ГАРЕЕВ, О.А. БЕЙЛЕРЛИ, Э.Р. ХАСАНОВА .....</b>	<b>5</b>
<b>МИКРОРНК И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ</b>	
<b>ГАБДРАХМАНОВА Р.Р. ....</b>	<b>14</b>
<b>ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ</b>	
<b>К.С. ГУМЕРОВА.....</b>	<b>17</b>
<b>КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ИНДУЦИРОВАННАЯ ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ</b>	
<b>В.С. ПАНТЕЛЕЕВ, В.А. ЗАВАРУХИН, М.П. ПОГОРЕЛОВА.....</b>	<b>28</b>
<b>ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАВИТАЦИИ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАТОВ БРЮШНОЙ СТЕНКИ</b>	
<b>В.С. ПАНТЕЛЕЕВ, В.А. ЗАВАРУХИН, М.П. ПОГОРЕЛОВА, В.А. САМОРОДОВ, В.Н. ТКАЧЕНКО .....</b>	<b>32</b>
<b>МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИНФИЦИРОВАННЫМИ СЕТЧАТЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ В ПРОЦЕССЕ И ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ</b>	
<b>И. Г. АЛЁШКИН, М. Н. ПОЛТАВЧЕНКО .....</b>	<b>40</b>
<b>ЭФФЕКТИВНОСТЬ «НАРОДНОЙ» МЕДИЦИНЫ В СТОМАТОЛОГИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗУБНОЙ БОЛИ</b>	
<b>БУЧНЕВА О.В.....</b>	<b>44</b>
<b>СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНЕВРИЗМ АОРТЫ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ</b>	
<b>КАПЛУНОВ К.О.....</b>	<b>51</b>
<b>СЛУЧАЙ МИКСТ-ГЕПАТИТА, ВЫЗВАННОГО HBV+HDV+HCV, С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ</b>	
<b>КАПЛУНОВ К.О.....</b>	<b>57</b>
<b>КАЗУИСТИЧЕСКИ РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СЕРОНЕГАТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО TORCH-ИНФЕКЦИЯМ</b>	

Д.В. ШАТОВ .....	61
<b>РАЗРЫВ МЕЖПЛЕВРАЛЬНОЙ СПАЙКИ КАК ПРИЧИНА СПОНТАННОГО ГЕМОТОРАКСА У ПАЦИЕНТОВ, КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ</b>	
К.В. КАРАПЕТЯН, М.А. ДАНИЕЛЯН, О.А. НАЗАРЯН, И.В. АНТОНЯН, М.В. ПОГОСЯН, ДЖ.С. САРКИСЯН .....	66
<b>ВЛИЯНИЕ ЯДА СРЕДНЕАЗИАТСКОЙ КОБРЫ НА НЕЙРОНЫ ЧЁРНОЙ СУБСТАНЦИИ НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА</b>	
<i><b>СБОРНИК НАУЧНЫХ СТАТЕЙ УЧАСТНИКОВ ЕВРАЗИЙСКОГО КОНГРЕССА ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ 17-18 ОКТЯБРЯ 2019 ГОДА, Г. УФА.....</b></i>	
<i><b>78</b></i>	
АМПЛЕЕВА Н.П., ПАВЕЛКИНА В.Ф., ЗОРЬКИНА С.Н., АЛЬМЯШЕВА Р.З., БАТКОВА С.В.....	79
<b>КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ</b>	
БАДАМШИНА Г.Г. <sup>1,2</sup> , ЗИАТДИНОВ В.Б. <sup>1,2</sup> , ФАТХУТДИНОВА Л.М. <sup>2</sup> , БАКИРОВ Б.А. <sup>3</sup> .....	86
<b>ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КОККОВ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ</b>	
БЕКЕМБАЕВА Г.С., ТОЛЕУБЕКОВА К.А., ЖУСУПОВА Р.Ж. ....	94
<b>ПРИМЕР ПРИМЕНЕНИЯ ИМИТАЦИОННОЙ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ</b>	
ГУСЕЙНОВА Н.Р., ОСЬКИН Д.Н., АГЕЕВА К.А.....	102
<b>ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ</b>	
ЗУЛКАРНЕЕВ Р.Х. <sup>1</sup> , ЗАГИДУЛЛИН Ш.З. <sup>1</sup> , ФАРХУТДИНОВ У.Р. <sup>1,2</sup> , МИРХАЙДАРОВ А.М. <sup>3</sup> , АМИРОВА Э.Ф. <sup>2</sup> , ГАФУРОВА Э.Н. <sup>2</sup> , ЗАГИДУЛЛИН Н.Ш. <sup>1</sup> .....	109
<b>S.PNEUMONIAE КАК ВОЗБУДИТЕЛЬ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ ПО ДАННЫМ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРОВ Г. УФЫ</b>	
ИНОМЗОДА Д.И., ЁДГОРОВА М.Д., НОСИРОВА М.П.....	115
<b>ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН</b>	
КРАСЮК Е.В., ПУПЫКИНА К.А., КРАСЮК А.Д. ....	120

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТЕНИЙ РОДА МОНАРДА,  
ИНТРОДУЦИРУЕМЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

**МАВЗЮТОВА Г.А., БАЙМИЕВ А.Х., ХАБИРОВА А.Д., МАВЗЮТОВА А.А., ЮМАГУЗИНА И.И. .... 124**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ**

**РАХМАТУЛЛАЕВА М.М. .... 132**

**ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА**

**ХАСАНОВА Г.М., ШАКИРОВ А.Р., СИРАЧЕВ К.И., КИНЗЯБУЛАТОВА Р.Р. .... 140**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ  
ИНФЕКЦИЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

**ХАСАНОВА Г.М., РАХМАТУЛЛИНА Р.Р., САДЫКОВА Э.А., ХАСАНОВ Д.Н. .... 145**

**ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ОПИСТОРХОЗА**

**ХУДОЙДОДОВА С.Г., ФАРМАНОВА М.А. .... 149**

**ВЯЛОТЕКУЩИЕ ИНФЕКЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА И ИХ КЛИНИКО-  
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

**ШАЙХУЛЛИНА Л.Р., ВАЛИШИН Д.А., ХУНАФИНА Д.Х., ГАЛИЕВА А.Т., ГАЛИМОВ Р.Р. .... 154**

**ГЕМОРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

**ШАКИРОВ А.Р., ХАСАНОВА Г.М., ЯЩУК К.Н., СИРАЧЁВ К.И. .... 159**

**ОСОБЕННОСТИ АССОЦИИРОВАННЫХ И ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

**HAO LIANG\*, JUNJUN JIANG, JINGZHEN LAI, JING HAN ..... 163**

**EFFECTS OF *TALAROMYCES MARNEFFEI* INFECTION ON MORTALITY OF HIV/AIDS PATIENTS IN  
SOUTHERN CHINA: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY**

**TA NA ..... 175**

**COMPARISON AND ANALYSIS OF 4 SEROLOGICAL DETECTION METHODS FOR HUMAN  
BRUCELLOSIS**

**XIAOLI CAO ..... 181**

**THE RESISTANT CHARACTERISTICS OF CARBAPENEM RESISTANT ENTEROBACTERACEAE  
COLLECTED FROM 16 HOSPITALS IN NANJING, CHINA**

**СВЕДЕНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ..... 189**

УДК 577.2.08

© И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, Э.Р. Хасанова, 2019

**И.Ф. ГАРЕЕВ, О.А. БЕЙЛЕРЛИ, Э.Р. ХАСАНОВА**

**МИКРОРНК И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ  
ПРИМЕНЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России;*

**Резюме:** *Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной заболеваемости и смертности в мире. По сей день существует острая необходимость в разработке и проверке надежных и малоинвазивных биомаркеров для диагностики и прогнозирования ИБС, а также новых средств в терапии, которые можно было бы использовать отдельно или в комбинации в современной клинической практике. МикроРНК (miRNAs) представляют собой эндогенно экспрессируемые молекулы РНК длиной 18-22 нуклеотида, которые подавляют экспрессию гена на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемой областью м РНК-мишеней. Многие исследования показали, что микроРНК играют ключевую роль в нормальном функционировании и в патофизиологии сердечно-сосудистой системы. Известно, что циркулирующие микроРНК находятся в стабильной форме и могут быть обнаружены в биологических жидкостях человека, таких как кровь, моча, спинномозговая жидкость (СМЖ) и слюна. Поэтому циркулирующие микроРНК рассматриваются как новые биомаркеры, представляющие интерес при многих заболеваниях, включая ИБС. Таким образом, мы суммируем здесь последние результаты исследований, рассматривающих микроРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней.*

**Ключевые слова:** *микроРНК, ишемическая болезнь сердца, биомаркеры, терапия*

**I.F. GAREEV, O.A. BEYLERLI, E.R. KHASANOVA**

**MICRORNA AND CORONARY HEART DISEASE: POTENTIAL USES IN DIAGNOSIS  
AND THERAPY**

*Bashkir State Medical University*

**Abstract:** *Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of morbidity and mortality in the world. To this day, there is an urgent need to develop and test reliable and minimally invasive biomarkers for the diagnosis and prediction of coronary artery disease, as well as new therapies*

*that could be used alone or in combination in modern clinical practice. MicroRNAs (miRNAs) are endogenously expressed RNA molecules 18-22 nucleotides in length that suppress gene expression at the post-transcriptional level by binding to a 3' untranslated region of mRNA targets. Many studies have shown that miRNAs play a key role in the normal functioning and pathophysiology of the cardiovascular system. It is known that circulating miRNAs are in a stable form and can be detected in human biological fluids, such as blood, urine, cerebrospinal fluid (CSF), and saliva. Therefore, circulating miRNAs are considered as new biomarkers of interest in many diseases, including CHD. Thus, we summarize here the latest results of studies that look at miRNAs as biomarkers and therapeutic targets.*

**Keywords:** *microRNA, coronary heart disease, biomarkers, therapy*

### **Введение**

МикроРНК (микрорибонуклеиновая кислота, miRNAs) короткие, в среднем ~ 18-22 нуклеотида, одноцепочечные некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем типичного связывания с 3'-нетранслируемой областью (3'-UTR, 3'-untranslated region) специфических мРНК-мишеней (матричная рибонуклеиновая кислота, mRNA), что приводит к уменьшению экспрессии белка посредством блокады трансляции и / или способствуя деградаци мРНК. По оценкам, более 60% всех белок-кодирующих генов человека непосредственно регулируются микроРНК. Кроме того, определенная микроРНК может связываться более чем с одной мишенью, иногда как часть одного и того же сигнального пути. И наоборот, определенная мРНК может содержать несколько различных участков связывания микроРНК в пределах своего 3'-UTR, добавляя несколько уровней регуляции [1]. Таким образом, микроРНК представляют собой превосходных настройщиков моделей экспрессии генов в ответ на патологические стимулы. Большая часть микроРНК экспрессирована внутри самих клеток. Однако во внеклеточном пространстве вне клеток были обнаружены многочисленные циркулирующие микроРНК, включая кровь и другие биологические жидкости. Циркулирующие микроРНК могут быть секретированы из клеток в биологические жидкости человека в микровезикулах (экзосомы) или могут быть связаны с белками Ago2 [2]. Такие микроРНК устойчивы к воздействию нуклеаз, что делает их привлекательными в качестве потенциальных биомаркеров. Профиль экспрессии циркулирующих микроРНК значительно изменяется (абберация или дерегулирование) при различных патологических по сравнению со здоровым состоянием организма человека. В этом обзоре мы попытаемся кратко изложить потенциал микроРНК

для будущего применения в клинической практике в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней при ишемической болезни сердца (ИБС).

### **МикроРНК как диагностические маркеры тяжести ИБС**

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что циркулирующие микроРНК являются потенциальными диагностическими или прогностическими маркерами в ряде патологических состояний. Поскольку циркулирующие микроРНК могут быть обнаружены в периферической крови, слюне и моче, их экспрессия может быть предвестником различных форм ИБС от субклинического течения заболевания до острого коронарного синдрома. Здесь мы суммируем информацию о нескольких исследованиях, связывающих специфические циркулирующие микроРНК с ИБС как первичные диагностические маркеры.

### **Стабильная и нестабильная стенокардия**

Zhu и др. выявили изменение экспрессии miR-155 в плазме у пациентов с коронарным синдромом и показали, что уровень экспрессии miR-155 был ниже у пациентов с нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда, чем у пациентов со стабильной стенокардией [3]. Кроме того, D'Alessandra и др. идентифицировали повышенную экспрессию miR-337-5p, miR-433 и miR-485-3p из 178 микроРНК в крови у пациентов с ИБС. В частности, экспрессия miR-1, miR-122, miR-126, miR-133a / b, miR-199a, miR-485-3p и miR-377-5p была увеличена в крови у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией. Сравнение изменения профиля экспрессии данных циркулирующих микроРНК у пациентов со стабильной стенокардией с пациентами с нестабильной стенокардией, показало, что выявленное изменение экспрессии miR-1, miR-126 и miR-133a классифицировала пациентов с нестабильной стенокардией от стабильной стенокардии в более 87% случаев [3].

В то время, как диагноз острого инфаркта миокарда может быть поставлен при помощи использования специфических биомаркеров повреждения миокарда, таких как сердечный тропонин I или T, диагностика нестабильной стенокардии у пациентов с нормальными значениями тропонина может быть затруднена. Поскольку нестабильная стенокардия связана с более высоким риском развития инфаркта миокарда или внезапной смертью, выбор надежных биомаркеров может быть полезен для ранней диагностики и прогнозирования. Экспрессия miR-370, miR-198, miR-134 из мононуклеарных клеток периферической крови была выше у 25 пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с 25 пациентами со стабильной стенокардией [4]. В сравнении с группой пациентов без ИБС в анамнезе, как контрольной, было продемонстрировано, что экспрессия



циркулирующих miR-132, miR-150 и miR-186 в крови у пациентов с нестабильной стенокардией была увеличена [5]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что строгое фенотипирование пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с другими отдельными подгруппами пациентов (например, инфаркт миокарда, стабильная стенокардия и не коронарная боль в грудной клетке) потребуются для соответствующей дифференцировки, в результате чего снижение риска летального исхода. Однако никакая комбинация не может правильно различать нестабильную и стабильную стенокардию, предполагая, что эти циркулирующие микроРНК, вероятно, отражают атеросклеротическую нагрузку, присутствующую у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией [4].

### **Острый инфаркт миокарда**

Специфическими маркерами повреждения сердечной мышцы являются тропонин I, T, ионы кальция используются для диагностики острого ИМ, но, к сожалению, недостаточными для определения подтипов ИМ. В частности, необходимы поиски дополнительных биомаркеров для определения ИМ I типа против ИМ II типа. Новые исследования показывают, что различные микроРНК могут выделяться в кровоток в ответ на различные патофизиологические стимулы, предполагая, что обнаружение специфических профилей микроРНК может обладать способностью отличать и диагностировать подтипы ИМ. Например, кардиоспецифическая микроРНК, miR-208b, обнаруживается в кровотоке через 3 часа после ИМ и может сохраняться с повышенной экспрессией в течение 90 дней [6]. Несколько других групп подтвердили потенциальную клиническую полезность miR-208b в качестве раннего биомаркера для ИМ. Интересно, что уровень экспрессии miR-208 был увеличен у всех 33 пациентов через 4 часа после ИМ по сравнению с уровнем тропонина I у 85% пациентов из общего числа [7]. Аналогично, экспрессия miR-208b и miR-499 была значительно увеличена у 32 пациентов с ИМ по сравнению с контрольной группой с числом 36 субъектов, которые коррелировали в плазме с тропонином T [8]. Однако, в исследовании, в котором использовалось большее количество пациентов с ИМ (n = 224) диагностическое значение miR-208b, а также miR-499 и miR-320a было значительно ниже диагностического значения тропонина I или T [9].

Маркеры атеросклероза, которые могут отражать ИМ или повышенную предрасположенность к разрыву или эрозии бляшек, помогут распознать подтип ИМ. В соответствии с этим значением профиль экспрессии неспецифических микроРНК для кардиомиоцитов могут предоставить более точную диагностику подтипов ИМ. Например, увеличение уровня экспрессии циркулирующих miR-663 и miR-663b в крови показало высокую чувствительность (95%), специфичность (90%) и точность (92,5%) для отличия

подтипов ИМ у 20 субъектов по сравнению с контрольной группой [10]. Уровень экспрессии miR-21-5p и miR-361-5p в плазме был значительно увеличен у пациентов с ИМ, тогда как miR-519e-5p был снижен с сопоставимой диагностической точностью с тропонином Т. Напротив, экспрессия данных трех циркулирующих микроРНК была увеличена у пациентов с ишемическим инсультом и легочной эмболией в крови, тогда как уменьшение экспрессии miR-519e-5p было обнаружено только при ИМ [11]. В совокупности эти данные показывают, что циркулирующие микроРНК могут быть полезны для распознавания подтипов ИМ и возможности использования циркулирующих микроРНК в качестве инструмента для диагностики и прогнозов ИМ.

### **МикроРНК как терапевтические мишени**

МикроРНК-мимики (miRNAmimics) представляют собой синтетические короткие двух цепочечные олигонуклеотиды, имитирующие предшественники микроРНК. После введения в клетки эти олигонуклеотиды могут быть распознаны механизмом биогенеза микроРНК и обработаны соответствующим образом. Поскольку интересующая цепь (называемая ведущей, *guidestrand*) должна быть идентична естественной зрелой микроРНК, микроРНК-мимики строятся с одной «направляющей нитью» и одной полностью или частично дополняющей «пассажирской нитью» [12].

Ингибиторы микроРНК (*antagomirs*, *anti-miRs*) ингибируют взаимодействие между микроРНК и микроРНК индуцированным белковым комплексом RISC (*miRISC*) или между *miRISC* и его мРНК-мишенями. *Anti-miRs* первоначально были разработаны как одноцепочечные антисмысловые олигонуклеотиды (*ASOs*), которые нацелены на специфическую мРНК для блокирования синтеза белка или его разрушения. *Anti-miRs* теперь относятся к модифицированным *ASOs*, имеющим полную или частичную комплементарную обратную последовательность зрелой микроРНК [12].

Подходы, основанные на усилении или потере функции определенных микроРНК, показали, что некоторые из них могут быть потенциальными терапевтическими мишенями при ишемических повреждениях миокарда. Применение miR-21 mimic уменьшала площадь инфаркта миокарда, и защищала кардиомиоциты от дальнейших повреждений и их гибели. Повышение экспрессии miR-21 способствовала гипертрофии миокарда и фиброзу через сигнальный путь ERK-MAPK в ответ на высокое артериальное давление и способствовала защите от ишемии / реперфузионной травмы через путь PTEN / Akt [13]. Сульфид натрия также может уменьшить область ишемии миокарда и повреждение со стороны воспалительного процесса посредством кардиопротективных эффектов, связанных с miR-21 [14]. Семейство miR-15 является ключевым регулятором ангиогенеза и ангиогенеза, и может

быть потенциальной терапевтической мишенью при ИМ. Введение anti-miR-15 ингибировало эндогенную miR-15 в кардиомиоцитах крыс дозозависимым образом, что в результате уменьшило площадь инфаркта и предотвратило кардиальное ремоделирование [15]. В исследовании Lesizza и др. применяли интракардиальные инъекции miR-199a и miR-590 mimics неонатальным мышам после ИМ соответственно, в течение, по меньшей мере, 12 дней после одной интракардиальной инъекции. Инъекции сразу же привели к значительному уменьшению размера инфаркта и восстановлению функции сердца [16]. Mir-22 является мощным ингибитором аутофагии кардиомиоцитов. Уровень экспрессии специфического miR-22 увеличивается во время процесса старения кардиомиоцитов. Ингибирование miR-22 в стареющих кардиомиоцитах приводило к активации аутофагии и ингибированию гипертрофии клеток. Применение anti-miR-22 после ИМ у пожилых мышей предотвратило ремоделирование сердца и улучшило функцию сердца с помощью активации сердечной аутофагии [17]. У пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) уровень экспрессии miR-378 и let-7b значительно увеличивались в клетках-предшественниках CD34 (+). Про-ангиогенную активность этих клеток увеличивали за счет введения miR-378mimic *in vivo* [18].

### **Выводы**

В исследованиях с микроРНК и ИБС был достигнут значительный прогресс, но некоторые проблемы по-прежнему остаются нерешенными. Во-первых, в большинстве работ основное внимание уделяется влиянию микроРНК на его целевые мишени (мРНК), тогда как исследования механизма регуляции экспрессии микроРНК и взаимодействия между другими различными микроРНК мало изучены. Во-вторых, одна микроРНК может иметь сотни генов-мишеней, и один ген может быть мишенью множества микроРНК. Обнаружение специфичных для ИБС микроРНК, по-прежнему является проблемой из-за характеристики множественных связей между различными микроРНК и генами-мишенями. Кроме того, необходимо учитывать несколько биологических и технических проблем, таких как целевая специфика, безопасность и эффективность, в возможных схемах лечения, основанных на микроРНК. Несмотря на вышеупомянутые ограничения, микроРНК имеет широкую перспективу в лечении и диагностики ИБС.

### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 5 февраля 2019 № УГ-28.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jickling G.C., Ander B.P., Zhan X., Noblett D., Stamova B., Liu D. MicroRNA expression in peripheral blood cells following acute ischemic stroke and their predicted gene targets. *PLoS One*. 2014; 9: e99283. DOI:10.1371/journal.pone.0099283
2. Гареев И.Ф., Сафин Ш.М., Джао Ш., Янг Г. Циркулирующие микроРНК как новые потенциальные биомаркеры для ранней диагностики и прогноза спонтанного внутримозгового кровоизлияния у людей. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017; 6 (72): 120-125. [ Gareev I.F., Safin Sh. M., Zhao S. Yang G. Circulating miRNAs as new potential biomarkers for early diagnosis and prediction of spontaneous intracerebral hemorrhage in humans. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2017; 6 (72): 120-125.]
3. Fichtlscherer S., De Rosa S., Fox H., Schwietz T., Fischer A., Liebetrau C., et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circulation research*. 2010; 107:677–84. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.215566
4. Weber M., Baker M.B., Patel R.S., Arshed A.Q., Gang B., Charles D. S., et al. MicroRNA Expression Profile in CAD Patients and the Impact of ACEI/ARB. *Cardiol. Res. Pract.* 2011; 2011:532915. DOI:10.4061/2011/532915
5. D’Alessandra Y., Carena M.C., Spazzafumo L., Federico M., Beatrice B., Paolo D., et al. Diagnostic potential of plasmatic MicroRNA signatures in stable and unstable angina. *PLoS One*. 2013; 8:e80345. DOI:10.1371/journal.pone.0080345
6. Zeller T., Keller T., Ojeda F., Reichlin T., Twerenbold R., Tzikas S., et al. Assessment of microRNAs in patients with unstable angina pectoris. *Eur. Heart. J.* 2014; 35:2106–14. DOI:10.1093/eurheartj/ehu151
7. D’Alessandra Y., Devanna P., Limana F., Stefania S., Anna Di C. Paola G. B., et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur. Heart. J.* 2010; 31:2765–73. DOI:10.1093/eurheartj/ehq167

8. Wang G.K., Zhu J.Q., Zhang J.T., Li Q., Li Y., He J., et al. Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans. *Eur. Heart. J.* 2010; 31:659–66. DOI:10.1093/eurheartj/ehq013
9. Corsten M.F., Dennert R., Jochems S., Kuznetsova T., Devaux Y., Hofstra L., et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010; 3:499–506. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.110.957415
10. Devaux Y., Mueller M., Haaf P., Goretti E., Twerenbold R., Zangrando J., et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs. *J. Intern. Med.* 2015; 277:260–71. DOI:10.1111/joim.12183
11. Wang F., Long G., Zhao C., Li H., Chaugai S., Wang Y., et al. Atherosclerosis-related circulating miRNAs as novel and sensitive predictors for acute myocardial infarction. *PLoS One.* 2014; 9:e105734. DOI:10.1371/journal.pone.0105734
12. Krützfeldt J. Strategies to use microRNAs as therapeutic targets. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 30(5):551-561. DOI: 10.1016/j.beem.2016.07.004
13. Tu Y., Wan L., Fan Y., Wang K, Bu L, Huang T., et al. Ischemic Postconditioning-Mediated miRNA-21 Protects against Cardiac ischemia/reperfusion Injury via PTEN/Akt Pathway. *Plos One.* 2013; 8(10):e75872. DOI:10.1371/journal.pone.0075872
14. Toldo S., Das A., Mezzaroma E., Chau V.Q., Marchetti C., Durrant D., et al. Induction of MicroRNA-21 With Exogenous Hydrogen Sulfide Attenuates Myocardial Ischemic and Inflammatory Injury in Mice. *Circulation-Cardiovascular Genetics.* 2014; 7(3):311-20. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.113.000381
15. Hullinger T.G., Montgomery R.L., Seto A.G., Dickinson B.A., Semus HM, Lynch JM., et al. Inhibition of miR-15 Protects Against Cardiac Ischemic Injury. *Circulation Research.* 2012; 110(1):71-81. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.244442
16. Lesizza P., Prosdocimo G., Martinelli V., Sinagra G., Zacchigna S., Giacca M. Single-Dose Intracardiac Injection of Pro-Regenerative MicroRNAs Improves Cardiac Function After Myocardial Infarction. *Circ. Res.* 2017; 120:1298-304. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309589

17. Gupta S., Foinquinos A., Thum S., Remke J, Zimmer K., Bauters C., et al. Preclinical Development of a MicroRNA-Based Therapy for Elderly Patients With Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68:1557-71. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.739

18. Templin C., Volkmann J., Emmert M., Mocharlar P., Müller M., Kraenkel N., et al. Increased Proangiogenic Activity of Mobilized CD34+ Progenitor Cells of Patients With Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Role of Differential MicroRNA-378 Expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37:341-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308695/-/DC1

**Информация об авторах:**

**Гареев Ильгиз Фанилевич** (основной автор) - аспирант кафедры Нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава здравоохранения Российской Федерации, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3, 450008.

E-mail: ilgiz\_gareev@mail.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>.

**Бейлерли Озал Арзуман оглы** – аспирант кафедры Урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава здравоохранения Российской Федерации, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3, 450008. E-mail: obeylerli@mail.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>.

**Хасанова Элона Рустэмовна**-аспирант кафедры неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава здравоохранения Российской Федерации. Адрес: Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3, 450008. E-mail: preys1@yandex.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5104-6194>.

УДК 575.22  
© Габдрахманова Р.Р., 2019

**ГАБДРАХМАНОВА Р.Р.**

**ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ  
БЕДРЕННОЙ КОСТИ**

Научный руководитель – к. б. н., доцент Мустафин Р.Н  
Кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины,  
Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

***Резюме:** Проведен анализ литературных данных о наиболее достоверных ассоциациях асептического некроза головки бедренной кости с аллелями генов фактора V Лейдена, протромбина, 5,10-метилентетрогидрофолатредуктазы, коллагена 2 типа A1, параоксаназы-1 и рецептора витамина D. Полученные данные планируется использовать в клинической практике для ранней диагностики и профилактики прогрессирования болезни.*

***Ключевые слова:** асептический некроз головки бедренной кости, генетические маркеры, профилактика, диагностика.*

**GABDRAKHMANOVA R.R.**

**SEARCHING FOR GENETIC MARKERS OF AVASCULAR NECROSIS OF THE  
FEMORAL HEAD**

Scientific Advisor – candidate of biology, associate professor Mustafin R.N  
Department of genetics and fundamental medicine,  
Bashkir state medical university, Ufa

***Abstract:** The analysis of data on the association of gene alleles with the development of aseptic necrosis of the femoral head was prepared for the introduction into the clinic of genetic testing for early diagnosis and prevention of disease progression. Associations with the disease alleles of Factor V genes of Leiden, prothrombin, 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase, type A1 collagen 2, paraoxanase-1 and developmental vitamin D receptors are shown.*

***Keywords:** avascular necrosis of the femoral head, genetic markers, prevention, diagnostic.*

Актуальность: Асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) поражает главным образом людей трудоспособного возраста, приводит к инвалидизации и

необходимости проведения высокотехнологической операции – тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Большинство случаев болезни диагностируются в 3 стадии, когда консервативное лечение не эффективно. В связи с этим разработка специфических методов ранней диагностики болезни позволит проводить профилактику прогрессирования АНГБК и избежать радикального хирургического лечения. Наиболее объективными методами диагностики в современной медицине является использование генетических маркеров, полученных на основании исследования ассоциации болезни с аллельными вариантами генов. Использование данных маркеров позволит проводить раннюю диагностику, а также уточнить этиологию и патогенез болезни.

Цель работы: Обзор литературных данных об ассоциации аллелей специфических генов с развитием АНГБК для внедрения в клинику медико-генетического тестирования, позволяющего проводить раннюю диагностику и профилактику прогрессирования болезни.

Материалы и методы: Всего было проанализировано 308 статей в базах данных PubMed, MedLine, Cochrane, elibrary.ru, из которых 6 использованы для написания данного обзора.

Результаты: выявлены ассоциации аллелей генов фактора V Лейдена (FVL), протромбина, 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), тканевого активатора плазминогена (TPA), коллагена 2 типа A1 (COL2A1), параоксаназы-1 (PON-1) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), рецептора витамина D (VDR), связанные с развитием АНГБК. Была выявлена ассоциация полиморфных локусов в гене FVL с развитием АНГБК. Различия были определены по 6 локусам: rs9332595, rs6020, rs9332647, rs3766110, rs10919186, rs12040141. При действии предрасполагающих факторов у людей с данными полиморфными локусами может возникнуть нарушения коагуляции, провоцирующее тромбоэмболию сосудов головки бедра. Лейденская мутация гена V фактора свертывания крови G1691A приводит к замене аргинина на глутамин в позиции 506 в белковой цепи. Мутация вызывает резистентность V фактора к активированному протеину С. Это обуславливает тромбофилию, приводящее к внутрисосудистому свертыванию [Peng K.T., 2014 ].

Ген MTHFR кодирует белок MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазу) – внутриклеточный фермент, участвующий в превращении гомоцистеина в метионин. При наличии полиморфных локусов C677T в гене MTHFR происходит нарушение реметилирования гомоцистеина, в результате чего он накапливается и оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов, также вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток и повышение коагуляционной активности стенки сосудов. Данные



изменения также приводят к расстройству кровообращения, способствующие развитию АНГБК [Gagala J., 2013].

Выявлена достоверная ассоциация полиморфизма аллелей (rs11568820) гена VDR с развитием АНГБК. Ген VDR локализован на 12q13.11, кодирует рецептор витамина D3 в ядре клетки. [Volkov E., 2018].

Был проведен мета-анализ с участием 1469 больных АНГБК и 1211 здорового контроля. В результате выявлена выраженная ассоциация развития болезни с rs11225394 в гене матричной металлопротеиназы MMP-8. [Jiang L., 2018].

Ген PON-1 кодирует фермент, участвующий в гидролизе липидов. Полиморфизм rs662 данного гена обуславливает гиперлипидемию, которая вызывает жировую эмболию. Это приводит к развитию асептического некроза головки бедренной кости [Wang Z., 2013].

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Qin G., Dong Z., Zeng P., Liu M., Liao X. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. *Mol. Biol. Rep.*, 2013, vol. 40, no. 1, pp. 497-506.
2. Peng K.T., Huang K.C., Huang T.W. et al. Single nucleotide polymorphisms other than factor V Leiden are associated with coagulopathy and osteonecrosis of the femoral head in Chinese patients // *PloS One*. 2014. Vol. 9, No. 8. P. e104461.
3. Gagala J., Buraczynska M., Mazurkiewicz T., Ksiazek A. Prevalence of genetic risk factors related with thrombophilia and hypofibrinolysis in patients with osteonecrosis of the femoral head in Poland // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013. Vol. 14. P. 264–271.
4. Wang Z., Zhang Y., Kong X. [et al.]. Association of a polymorphism in PON-1 gene with steroid-induced osteonecrosis of femoral head in Chinese Han population // *Diagnostic Pathology*. 2013. Vol. 8. P. 186–192.
5. Volkov E.E., Gordeev M.V., Goloshchapov A.P., Romanova A.R., Nostaeva S.E. Study of polymorphic loci of CALCR, COL1A1, VDR, and LCT genes in patients with aseptic necrosis of the femoral head. *Genij Ortopedii*. 2018. T. 24. No 3. P. 335-340.
6. Jiang L, Zhang C, Wei B. Association of MMP-8 rs2012390 and rs11225394 polymorphisms with osteonecrosis of the femoral head risks: Evidence from a meta-analysis. 2018.

УДК 615.277.3  
© К.С. Гумерова, 2019

**К.С. ГУМЕРОВА**

**КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ИНДУЦИРОВАННАЯ ПРИМЕНЕНИЕМ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ  
ОПУХОЛЕВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Башкирский Государственный Медицинский Университет

**K.S.GUMEROVA**

**CARDIOVASCULAR TOXICITY INDUCED BY THE USE OF ANTICANCER DRUGS  
AND MODERN METHODS OF TREATMENT OF TUMORS**

Bashkir state medical University

*Цель данного обзора:* изучение побочного эффекта, а именно кардиотоксического при применении противоопухолевых препаратов, также способах их корректировки и профилактики, с помощью зарубежной и отечественной литературы.

*Аннотация:*

На сегодняшний день смертность, наступающая от онкологии, занимает во всем мире второе место, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии.

Статистика злокачественных новообразований во всем мире довольно неблагоприятна, так ежегодно выявляется более 10 миллионов случаев онкологической патологии, следовательно, ежегодно заболевают 27.000 тысяч человек. За 2019 год было выявлено, что онкологической патологией страдает 14 миллионов человек, и, причем среди них гибнут 8,2 миллионов.

ВОЗ предполагает, что через 20 лет статистика заболеваемости злокачественными новообразованиями увеличится, так как число новых случаев возрастет до 20 миллионов, среди которых 12 миллионов будут гибнуть.

Но несмотря на такие внушительные цифры медицина не стоит на месте, а шагает в ногу со временем и пытается разрабатывать новейшие методы борьбы с лечением злокачественных опухолей. И благодаря этому лечение злокачественных новообразований продолжает улучшаться, но вместе и с этим возрастают побочные эффекты, которые привлекают внимание не меньшее, в связи, с чем они стали широко изучаться.

Следовательно, важность последствий онкологических препаратов на организм пациента становится все более актуальной для дальнейшего обсуждения.

Современные методы лечения опухолей такими препаратами как: ингибиторы тирозинкиназы, химиотерапия антрациклином и схемы иммунотерапии, эффективны при лечении различных форм рака, но однако механизм действия этих препаратов заключается в воздействие на репликацию ДНК, тем самым вызывая эндотелиальную дисфункцию и неспецифический иммунный ответ. Вследствие, такого механизма действия препаратов на организм человека вызывает кардиотоксический побочный эффект.

В свою очередь кардиотоксичность- это термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания.

При возникновении побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы: гипертензия, гипотензия, аритмия, кардиальная ишемия, отеки и увеличение интервала QT или пароксизмальная желудочковая тахикардия, дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Привели к тщательному изучению и мониторингу между повышенной эффективностью лечения и максимальным, снижением токсичности, оказывающим на сердечно-сосудистую систему пациента.

#### *Введение:*

Проблема кардиоваскулярной токсичности у пациентов с онкологическими заболеваниями стала актуальна с появлением первых препаратов для ингибирования роста опухолей, и в дальнейшем она только расширилась в связи с появлением новых лекарственных групп препаратов. Например, новые лекарственные препараты предотвращающие развитие клеточной пролиферации с помощью ингибирования киназы или химиотерапия антрациклинами значительно улучшили результаты лечения опухолей. Но и с этим достижением стали возрастать побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы пациента. Также чем больше возраст пациента и существующие состояние здоровья больного, тем выше риск побочного кардиотоксического эффекта.

В данном обзоре, мы будем затрагивать современные методы лечения злокачественных опухолей и их сигнальные пути, которые затрагивают сердечно-сосудистую систему, способствуя ее дисфункции. Также мы затронем раннее выявление данного побочного эффекта и его альтернативного лечения.

#### *Кардиоваскулярная токсичность при лечении злокачественных новообразований*

Национальный институт рака определяет кардиотоксичность как «токсичность, которая влияет на сердце»(1)

Кардиотоксичность- это термин, который включает в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой на фоне лекарственной терапии онкологических больных.

Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания.

По классификации Suter и Ewer кардиотоксичность делится на два типа(1).

1 тип (необратимый)- происходит необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Степень повреждения миокарда в данном случае будет полностью зависеть от кумулятивной дозы. Обычно возникает данный тип при применения пациентами препаратов антрациклинов и химиотерапии.

2 тип (обратимый)- происходят обратимые нарушения миокарда, за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Обычно вызывается новыми биологически нацеленными антителами.

Было доказано, что ингибирование метаболического пути применением препаратов для лечения онкологических больных и использованием также химиотерапии. Все это ведет к возникновению неблагоприятных эффектов, которые фокусируются на повреждение миокарда, приводящие в итоге к сердечной недостаточности(6).Однако препараты появившиеся относительно недавно такие как: тирозинкиназа и антитела оказывают кардиотоксический эффект, отличающийся от химиотерапии. Очень часто кардиоваскулярная токсичность сопровождается левожелудочковой недостаточностью, которая в конечном счете приводит к возникновению сердечной недостаточности. Она может возникать как из-за токсичности миокарда, но также из-за другой сердечно-сосудистой токсичности: удлинением интервала QT, ишемия миокарда, легочная гипертензия, аритмия и другие причины(7). У пациентов проходящих курс химиотерапии часто всего возникает диастолическая сердечная недостаточность, проявляющиеся недостаточностью заполнения крови в левом желудочке во время диастолической фазы(8). Этиология данной патологии переменна, так как ее патофизиология неоднородна, имеющая различные фенотипы. Таким образом, точный диагноз является сложной задачей, и в настоящее время не существует эффективной терапии для данного патологического процесса. Однако недавно открыты новые биомаркеры, такие как белковый биомаркер сердечного стресса (ST2), матриксная металлопротеиназа-2 и фактор дифференциации роста-15, для стратификации риска диастолической сердечной недостаточности могут быть

использованы для разработки значимых терапевтических мишеней для лечения данной патологии возникшей при прохождении курса химиотерапии(3).

#### *Антрациклины*

Антрациклины - это класс химиотерапевтических антибактериальных препаратов, обладающих противомикробной и противоопухолевой активностью. Применяется при лечении различных форм опухолей в течение последнего полувека. Одним из часто используемых представителей является доксорубин(10). Данная группа препаратов, оказывает необратимое кардиотоксическое действие I типа. Возникает это вследствие окислительного стресса, при котором кардиомиоциты повреждаются из-за перекисного окисления липидов клеточной мембраны. При острой кардиоваскулярной токсичности возникает суправентрикулярная аритмия, которая переходит в дисфункцию левого желудочка(11). Она возникает у 1% пациентов, принимающих препараты антрациклины. Ранняя или острая кардиотоксичность возникает вследствие повреждением кардиомиоцитов. Ранние проявления кардиотоксичности возникают в течение 1 года, когда поздние могут возникнуть спустя 7 лет после применения препаратов(22). Чаще всего именно при применении антрациклиновых антибиотиков возникает нарушение фракции выброса левого желудочка(9). Если было раннее выявление побочного эффекта со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда высокая вероятность того, что может произойти снижение или полное исчезновение патологии со стороны сердца. Но чем дольше проходит время после возникновения первых побочных симптомов, тем меньше вероятность устранения побочного эффекта с появлением необратимых изменений в миокарде, приводящая к ее дисфункции. Также опасно применение данной группы препаратов у детей с развивающимся сердцем, так как у них высокий риск побочных эффектов со стороны сердца. Существует ряд факторов риска при котором нужно быть предельно осторожными при применении антрациклинов. К ним относятся: возраст старше 65 лет и младше 18 лет, почечная недостаточность, накопленная доза препарата, хронические заболевания сердца, имеющиеся ранее, одновременная химиотерапия и лучевая терапия(23).

Для исключения возникновения тяжелых последствий пациентов принимающих антрациклины необходимо наблюдаться у кардиолога, также следить за функцией сердца в течение курса с определением высокочувствительного тропонин I, иногда бывает необходимым назначение кардиопротекторов.

#### *Современная терапия неоплазии*

В настоящее время иммунотерапия использует иммунную систему для усиления противоопухолевого иммунитета и дальнейшего иммунного ответа, применяя ингибиторы

иммунных контрольных точек, терапию Т-клетками химерного рецептора антигена (CAR) и адаптивный перенос клеток (ACT) (используя собственные Т-клетки пациента, разработанные для специфически нацелены на раковые клетки), были многообещающими при некоторых методах лечения опухоли (2). Другие таргетные методы лечения, особенно направленные на ингибирование сигнального пути для предотвращения возникновения определенных клеточных процессов, а именно ангиогенеза, также улучшают клинические результаты. Ангиогенез- это нормальный процесс в организме человека, при котором происходит создание новых сосудов из уже имеющихся. Это процесс играет важную роль в заживление ран. Но при образование злокачественной опухоли это процесс полностью переключается на питание и пролиферации опухолевых клеток. В связи с этим существует препараты угнетающие процесс ангиогенеза. С помощью ингибирования каскада фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Таким образом происходит угнетение опухолевого роста и дальнейшее его развитие. Данные группы препаратов благоприятны для лечения солидных опухолей(12).

Другой популярной мишенью для лечения рака является рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Белок HER2, также называемый ERBB2, обычно избыточно экспрессируется у пациентов с раком молочной железы, что составляет примерно 15–30% случаев рака молочной железы. Обычно HER2 помогает в росте, пролиферации и восстановлении аномальных клеток в организме(19).

Данные группы препаратов также способны оказывать кардиоваскулярную токсичность, особенно если это сочетается с одновременно или после проведения химиотерапии.

Применяя бевазицумаб после химиотерапии осложнение в виде дисфункции левого желудочка возникли у 2% пациентов, а сердечная недостаточность у 1%. Аналогичный эффект возникал при применение пазопаниба, сунитиниба и акситиниба(15).

Также данная группа препаратов участвует в повышение артериального давления, из-за чего может произойти нарушение функции сердца.

Точное влияние ингибиторов факторов роста эндотелия на сердечно-сосудистую систему не установлено, так как данную группу препаратов применяют пациенты с метастазами, у которых продолжительность жизнь итак весьма уменьшена. Но если артериальное давление контролируется, тогда возможно снизить риск возникновения сердечной недостаточности.

При применение IVGEF у некоторых пациентов проблемы со стороны сердца могут возникнуть через короткий промежуток времени, а других спустя длительный курс приема

препарата(16). Для исключения побочных эффектов необходимо контролировать функцию сердца у кардиолога. Если риск появления сердечной патологии высок, тогда через 2-4 недели после начала таргентной молекулярной терапии нужно проконтролировать сердечную функцию. Также через каждые 6 месяцев нужно проводить эхоКГ для полной стабилизации фракционного выброса левого желудочка. Также следить за показателями тропонина.

При применении HER2-блокаторов наблюдение за пациентами должно начаться до назначения антрациклинов, так как им назначают их до основного препарата(11). Обычно кардиомониторинг проводится каждые 3 месяца в ходе лечения и один раз после завершения курса приема препарата. И также следить за показателями тропонина при высоком риске развития кардиологического осложнения.

#### *Иммунотерапия злокачественных опухолей*

Иммунотерапия рака - это новый метод лечения, основанный на более глубоком понимании механизма противоопухолевых иммунных реакций, открытиях новых противоопухолевых молекул (пептидов и вакцин) и разработке инновационных технологий, участвующих в переносе генов. Современная популярная иммунотерапия рака, использующая ингибирующее действие на рецепторы иммунных контрольных точек, оказалась очень эффективной при некоторых злокачественных новообразованиях и показала очень многообещающие клинические результаты при различных типах опухолях в последние 10 лет(6). Эта революционная стратегия принесла противораковое лечение в новую эру. Но даже при таких колоссальных результатах при применении иммунотерапии, данный вид лечения оказывает токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему. Это связано с тем, что активированные Т-клеточные ответы могут быть неспецифичными к опухолевым клеткам и влиять на другие здоровые клетки организма больного, вследствие чего возникает кардиомиопатия, фиброз миокарда, миокардит, острая сердечная недостаточность, артериальные тромбозы.

#### *Ингибиторы протеасом*

Данный вид лечения множественной меланомы является относительно новым методом. В этой группе есть два вида препаратов, которые способны вызвать нарушение функции сердца. К ним относятся: бортезомиб и карфилзомиб(17). Вообще протеасомы - это протеиновые комплексы, которые несут ответственность за разрушение нефункциональных или ненужных белков, также они играют важную роль в поддержании кардиомиоцита. И если эта поддерживающая функция нарушается, тогда возникает дисфункция сердца, приводящая к тяжелым последствиям. Вообще частота возникновения сердечной

недостаточности на фоне приема бортезомиба равняется 4%. А вот карфилзомиб является более мощным протеосомным ингибитором, который влечет за собой возникновение высокого риска сердечной недостаточности(7).

*Профилактика кардиотоксичности и будущие направления*

Для предотвращения возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы необходимо проводить ранние выявления возникновения патологий на ранней стадии.

1) Существуют кардиопротекторные препараты. Их основная задача заключается в улучшение функционального и структурного состояния сердечной мышцы, возобновления и регулирования подачи кислорода к сердцу. Кардиопротекторы либо снижают нагрузку на сердце, либо улучшают метаболические процессы в миокарде. На данный момент наиболее перспективный кардиопротекторный агент это дексразоксан. Данный препарат показал свою эффективность в снижении как острой, так и хронической кардиотоксичности при применении антрациклиновых препаратов. Он влияет на железо-зависимые окислительно-восстановительные реакции. Дексразоксан также непосредственно ингибирует топоизомеразу IIβ, тем самым предотвращая связывание антрациклина и разрывы двухцепочечной ДНК(13). Но применение данного препарата было ограничено так как он вызывает ряд побочных эффектов.

Применение дексразоксана в дополнение с доксорубицин вызывает сильное подавление костного мозга и фебрильную нейропатию(14).

2) Своевременное выявление кардиотоксических факторов рисков и борьбы с ними. Например, при сердечной недостаточности с использованием бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ингибиторов ангиотензина и антагонистов минералокортикоидных рецепторов продемонстрировало многообещающие результаты в профилактике повреждения сердца. Один из представителей нового поколения бета-блокаторов под названием карведилол, продемонстрировал сильные антиоксидантные свойства и более высокий защитный эффект при кардиомиопатии, вызванной антрациклиновыми лекарственными средствами(4). Более того, бета-адренергическая блокада небивололом, метопрололом, лизиноприлом и другими препаратами также доказала свою эффективность при кардиомиопатии. Новые методы лечения препаратами, такими как валсартан, сакубитрил и ивабрадин, также могут использоваться для лечения сердечной недостаточности и последующей систолической дисфункции миокарда. Они показали свою эффективность.



3) Биомаркеры также играют существенную роль в помощи выявления кардиоваскулярной токсичности, которая возникает с применением препаратов ингибирующие опухолевый рост. К ним относится интерлейкин-6, цитокин, который вырабатывается жировой тканью. Он повышает кровяное давление и вызывает воспаление. Также при увеличении тропонина-1 также стоит заподозрить появление дисфункции сердечно-сосудистой системы(15,5). Плазменная миелопероксидаза также предсказывает снижение сердечной функции. МикроРНК стала потенциальным маркером раннего начала сердечной недостаточности. miR-1, miR-133b и miR-146a были положительно активированы в соответствии с химиотерапией доксорубицином(21).

4) Не стоит забыть о психологическом стрессе, который играет существенную роль в возникновение кардиотоксического побочного эффекта, так как сердечно-сосудистая система участвует в поддержание хорошего психологического состояния.

5) Обнаружение общих модифицируемых и немодифицируемых факторов рисков. Таких как курение, употребление алкогольных напитков, неправильное питание, избыточная масса тела- модифицируемые факторы риска. Пол, возраст, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, наследственность- немодифицируемые факторы риска. При их своевременном выявление и достижение их минимизации удается снизить кардиотоксический эффект возникающий у пациента.

6) Появилась новая методика снижения кардиотоксического действия при применение лекарств против опухолевого роста.

Доксорубин (Doxo) является широко используемым химиотерапевтическим препаратом от рака, хотя он может оказывать токсическое воздействие на сердце. В недавнем исследовании на животных было исследовано, способствует ли кардиорегуляторный белок хромогранин А (CgA) регуляции кардиотоксической и противоопухолевой активности Doxo(2).

Доксорубин является широко используемым химиотерапевтическим препаратом от злокачественных новообразований, хотя всем известно, что он оказывает необратимое токсическое воздействие на сердце(1 тип) . В недавнем исследовании, которое проводилось на животных было изучено воздействие кардиорегуляторного белка хромогранин А (CgA) в регуляции кардиотоксической и противоопухолевой активности доксорубина(18).

Исследователи использовали несколько мышинных моделей *in vivo* и *ex vivo*.

На крысах исследовали кардиорегуляторный белок хромогранин А (CgA) в присутствии доксорубина. А на мышях проводили мониторинг противоопухолевой активности. Исследование доказало, что во время лечения доксорубицином высвобождение

CgA в крови было снижено. И кроме того всего, когда уровень кардиорегуляторного белка хромогранин А (CgA) был восстановлен повысилась защищенность сердечной мышцы от токсического действия препарата на сердце и при всем этом противоопухолевый эффект доксорубицина не снизился.

Из всего выше сказано стоит предположить, что мониторинг уровня CgA в плазме до и после химиотерапии у онкологических больных может дать важную прогностическую информацию относительно кардиотоксичности, связанной с лекарственными средствами.

*Современные методы лечение онкологических новообразований*

Появилась технология CRISPR-Cas9, которая позволяет редактировать геномы высших организмов, так называемые «ножницы для генов»

Данная технология дает многообещающие надежды в лечение тяжелых заболеваний, таких как ВИЧ, различных наследственных заболеваний и злокачественных опухолей.

Недавно Китаю удалось вырваться вперед, они впервые произвели пациенту аутологичную трансплантацию иммунных клеток, отредактированных с помощью CRISPR-Cas9 и запрограммированных на борьбу с опухолью.

При раке легкого при помощи технологии CRISPR-Cas9 удалось отключить ген опухоли NRF2, после чего возникло остановка роста и снижения объема уже существующей опухоли(14).

Технология CRISPR-Cas9 будет бороться с многочисленными заболеваниями, которые раньше казались неизлечимыми.

*Заключение:*

Пациенты, которые употребляют препараты для угнетения опухолевого роста, находятся в зоне риска в возникновение самого вредного побочного эффекта, такого как кардиоваскулярная токсичность. Но несмотря на это, сегодняшние больные с злокачественными опухолями не должны быть завтрашними больными с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Недавние исследования пролили свет на оптимизм с упором на раннюю профилактику и диагностику токсического влияния препарата на сердечную и сосудистую систему. Для этого существует направление в медицине как кардиоонкология.

**ЛИТЕРАТУРА**

1) Национальная медицинская библиотека США. Национальные институты здоровья. ( US National Library of Medicine National Institutes of Health 2018)

- 2) журнал Федерация американских обществ экспериментальной биологии 2019 science daily
- 3) Jerry Dong et al. Cardiotoxicity of Anticancer Therapeutics // FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE – 2018
- 4) Журнал Lung Cancer Management 2017 год
- 5) Журнал Медицинский совет, научно-практический журнал для врачей онкологов 2017 год
- 6) Steven M. Ewer, Michael S. Ewer. Cardiotoxicity of anticancer treatments// nature reviews cardiology – 2015. - № 12. С 547-558
- 7) Cardiotoxicity: book/ I. Brana, E. Zamora, G. Oristrell, J. Tabernero, 2018- 406
- 8) Chintan Shah et al. Unanticipated Cardiotoxicity Associated with Targeted Anticancer Therapy in Patients with Hematologic Malignancies Patients: Natural History and Risk Factors// Cardiovascular Toxicology – 2018.-№ 18. С 184-181
- 9) Emanuel Raschi et al. ESC position paper on cardiovascular toxicity of cancer treatments: challenges and expectations// Internal and Emergency Medicine – 2018. - № 13. С 1-9
- 10) Arivalagan Pugazhendh et al. Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems// Life Sciences – 2018. С 26-30
- 11) Wendy M. Leisenring et al. Derivation of Anthracycline and Anthraquinone Equivalence Ratios to Doxorubicin for Late-Onset Cardiotoxicity// Journal of the American Medical Association – 2019 5(6):864-871
- 12) Chintan P. Shah et al. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge// Sage journals – 2019
- 13) Снеговая А.В, Виценя М.В, Копп М.В. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, 2016
- 14) Jose Luis Zamorano и др. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанной под эгидой комитета по практике ESC- 2016
- 15) Голубцов О.Ю и др. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии// Современные проблемы науки и образования – 2017. - № 2.
- 16) Hamid R Habibi et al. Picture of the New Therapeutic Modalities and Their Potential Cardiovascular Effects, “Cardio-Oncology Challenge Extends to Other Field of Medicine ”// NC – 2018

- 17) Ping-Pin Zheng et al. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research-practice gaps, challenges, and insights// medicinal research reviews – 2017
- 18) Alessandra Cuomo et al. Heart Failure and Cancer: Mechanisms of Old and New Cardiotoxic Drugs in Cancer Patients// US National Library of Medicine National Institutes of Health – 2019, 5(2): 112–118.
- 19) Яндиева Р.А и др. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний// Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний – 2018.
- 20) Carrie G. Lenneman. An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment// circulation research- 2016
- 21) Ivanna Hrynchak et al. The importance of drug metabolites synthesis: the case-study of cardiotoxic anticancer drugs// taylor francis academic – 2017
- 22) John V McGowan et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity// Cardiovascular Drugs and Therapy – 2017. С 63–75
- 23) Emma L. Wilkinson et al. Cardiotoxic drugs Herceptin and doxorubicin inhibit cardiac microvascular endothelial cell barrier formation resulting in increased drug permeability// the company of biologists academic – 2016
- 24) Giuseppe Curigliano et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management// CA: Cancer Journal for Clinicians – 2016

**Сведения об авторе:**

**К.С. Гумерова**, Башкирский Государственный Медицинский Университет г.Уфа, ул. Ленина 3,  
Кафедра поликлинической терапии с курсом ИДПО, Лечебный факультет

УДК 617.55-007.43-089.844-06-7-08:615.849.19

© В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, М.П. Погорелова, 2019

**В.С. ПАНТЕЛЕЕВ, В.А. ЗАВАРУХИН, М.П. ПОГОРЕЛОВА**  
**ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАВИТАЦИИ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ**  
**ИНФИЦИРОВАННЫХ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАТОВ БРЮШНОЙ СТЕНКИ**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа

***Резюме.** В статье представлен опыт лечения проблемных пациентов, у которых после протезирующей герниопластики происходило инфицирование установленных сетчатых имплантатов, что в последующем требовало их удаления ввиду неэффективности консервативного лечения. Авторами предложена оригинальная методика отделения и извлечения имплантатов при помощи ультразвука, что позволило: проводить оперативные вмешательства без повреждения здоровых тканей брюшной стенки, адекватно санировать зону воздействия ультразвука, извлекать имплантаты полностью без оставления их фрагментов в ране, сохранить целостность брюшной стенки и тем самым сократить рецидивы грыж.*

***Ключевые слова:** герниопластика, ультразвук, инфицированные сетчатые имплантаты*

**V. S. PANTELEEV, V. A. ZAVARUKHIN, M. P. POGORELOVA**  
**APPLICATION OF ULTRASONIC CAVITATION TO REMOVE THE INFECTED MESH**  
**IMPLANTS TO THE ABDOMINAL WALL**

Bashkir state medical University, Ufa,

Republic clinical hospital named after G. G. Kuvatov, Ufa

**Abstract.** The article presents the experience of treatment of problem patients who after prosthetic hernioplasty was infected with installed mesh implants, which subsequently required their removal due to the inefficiency of conservative treatment. The authors suggested a method of separation and extraction of the implants with the help of ultrasound, that gave the possibility to carry out surgery without damaging healthy tissues of the abdominal wall, to adequately sanitize the area of influence of ultrasound, to remove the implants completely and not leave fragments in the wound, to preserve the integrity of the abdominal wall and thereby to reduce the recurrence of hernias.

**Keywords:** hernioplasty, ultrasound, infected mesh implant

**Актуальность.** Раневые осложнения, в том числе связанные с бактериальной инфекцией, возникающие после установки сетчатых имплантатов при герниопластике, представляют собой серьезную проблему, не имеющую однозначного подхода к ее решению [5,6,7]. Выставив показания к извлечению имплантата («сетка»), приходится задумываться над тем, как лучше это выполнить, поскольку от момента его установки проходит немало времени и он, не смотря на инфицирование, достаточно прочно фиксируется к окружающим его тканям фиброзно-грануляционными сращениями. Поэтому оперативное пособие, связанное с эксцизией несостоявшихся, в связи, с инфицированием имплантатов, должно быть акцентировано на том, чтобы: выделить «сетку» полностью, без оставления ее фрагментов скрытых в сращениях; достигнуть эффективного бактерицидного эффекта; избежать большого раневого кровотечения; не допустить повреждения жизнеспособных тканей брюшной стенки.

**Цель работы.** Разработка и внедрение способа ультразвуковой эксцизии сетчатых имплантатов брюшной стенки инфицировавшихся после герниопластики.

**Материалы и методы.** Нами проанализирован собственный опыт лечения больных, которым в условиях ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, г. Уфа с 2001 по 2018 годы производились оперативные вмешательства, связанные с удалением инфицированных сетчатых имплантатов, установленных ранее по поводу вентральных грыж различной локализации. Почти всем пациентам «протезирующая» герниопластика производилась в других медицинских организациях – центральные районные и городские больницы (ЦРБ и ЦГБ) Республики Башкортостан. Всего было оперировано 69 человек, из которых 37 пациентам (группа сравнения), извлечение «сеток» производилось при помощи традиционных хирургических инструментов, а у 32 больных (основная группа) применен разработанный нами способ ультразвуковой эксцизии имплантатов (таб.1.). Эффект предложенной операции заключается в том, что под действием ультразвуковых волн происходит кавитация жидкой субстанции - 0,2% раствора водного хлоргексидина биглюконата [3], сопровождающаяся гидравлическими ударами и приводящая к разрушению фиброзно-грануляционных сращений между имплантатом и подлежащими к нему тканями. Кроме того, что хлоргексидин является жидкой субстанцией для гидравлического удара, он же еще и как антисептик губительно действует на микроорганизмы в зоне оперативного вмешательства. Сама методика оперативного пособия проводилась таким образом, что между установленным имплантатом и окружающими тканями непрерывно подавался 0,2% раствор водного хлоргексидина биглюконата в течение всего ультразвукового воздействия (Патент на изобретение РФ № 2659656). После операции пациентам основной группы проводилась

ежедневная аппликационная лазеротерапия через повязку длиной волны 0,89 мкм курсом 7-10 процедур.

**Таблица 1**

**Методы ранее проведенных герниопластик**

Методы герниопластики	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=37)	Всего (n=69)
Лихтенштейна при паховых грыжах	12	14	26
Радикальная при вентральных грыжах «Onlay»	17	20	37
Паллиативная при вентральных грыжах «Onlay»	2	1	3
Радикальная при вентральных грыжах «Sublay»	1	2	3

**Результаты и обсуждение.** Количество возникших осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, а также названия и количество повторных оперативных пособий направленных на их ликвидацию представлены в таблице 2.

**Таблица 2**

**Послеоперационные осложнения и операции по их ликвидации**

Послеоперационные осложнения и операции, связанные с их ликвидацией	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=37)	Всего (n=69)
Не удаленные фрагменты «сеток» (пациенты / повторная экцизия)	1/1	5/11	6/12
Вторичное нагноение с некрозом раны (пациенты / некрэктомия)	1/2	6/15	7/17
Раневое кровотечение (пациенты / остановка кровотечения прошиванием)	-	3/2	3/2
Эвентрация (пациенты / ушивание)	1/1	3/5	4/6

В отдаленном послеоперационном периоде (от 1 до 2-х лет) из 69 нам удалось осмотреть 56 человек, у которых мы, прежде всего, обращали внимание на рецидивное образование грыж, которое, в общем, диагностировано у 18 исследуемых (таб.3.). Все эти пациенты были оперированы, причем на повторную протезирующую герниопластику согласились только 6 человек, а остальным 12 пациентам выполнена натяжная аутопластика.

**Таблица 3**

**Рецидивы образования паховых и вентральных грыж**

Паховые				Вентральные			
Основная группа (n=7)		Группа сравнения (n=9)		Основная группа (n=18)		Группа сравнения (n=22)	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2	29,0	4	44,4	4	22,3	8	36,4

**Выводы.**

1. Применение ультразвуковой кавитации раствора антисептика позволяет добиться полного и деликатного отделения инфицированных сетчатых имплантатов от брюшной стенки с хорошим бактерицидным эффектом.
2. Отделение имплантатов без повреждения подлежащих тканей позволяет сохранить целостность брюшной стенки, а значит препятствовать в последующем рецидиву образования грыжи.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ермолов А.С. Выбор способа эксплантации при лечении послеоперационных вентральных грыж / А.С. Ермолов // Герниология. — 2004. — № 3. — С. 18.
2. Лаврешин, П.М., Дифференциальный подход к лечению послеоперационных вентральных грыж / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджешвили, Т.А. Юсупова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – №3. – С.246 – 251.
3. Пантелеев, В.С. Применение низкочастотного ультразвука и фотодитазина в сочетании с лазероантибиотикотерапией у больных с гнойно-некротическими ранами / В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, Д.Р. Мушарапов, Г.Н. Чингизова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – №2. – С. 61 – 63.
4. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. — М.: Триада-Х, 2003. — 144 с.
5. Szczerba, S. Definitive surgical treatment of infected or exposed ventral hernia mesh / S. Szczerba, G. Dumanian // Annals of Surgery. – 2003. – Vol. 237, №3. P. 437–441.
6. Stoppa, R. Wrapping the visceral sac into a bilateral mesh prosthesis in groin hernia repair // Hernia. — 2003. — Vol. 7. — P. 2 — I2.
7. Jezupors, A. The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia /A. Jezupors, M. Mihelsons // World J Surgery. – 2006. - Vol. 30, №12. P. 2270–2278; discussion 2279–2280.



УДК 617.55-007.43-089.844-06-022-078:57.083

© В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, М.П. Погорелова, В.А. Самородов, В.Н. Ткаченко, 2019

**В.С. ПАНТЕЛЕЕВ, В.А. ЗАВАРУХИН, М.П. ПОГОРЕЛОВА,**

**В.А. САМОРОДОВ, В.Н. ТКАЧЕНКО**

**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ  
С ИНФИЦИРОВАННЫМИ СЕТЧАТЫМИ ИМПЛАНТАТАМИ БРЮШНОЙ СТЕНКИ  
В ПРОЦЕССЕ И ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа

***Резюме.** В статье представлены результаты микробиологических и морфологических исследований больных, которым выполнялось удаление сетчатых имплантатов устанавливаемых во время герниопластики вентральных грыж с последующим их инфицированием и формированием стойких наружных гнойных свищей, не поддающихся консервативному лечению. Перед и в самом начале оперативного вмешательства путем микробиологических посевов выявлена высокая степень микробной обсемененности зоны расположенного сетчатого имплантата, которая значительно снижалась после ультразвуковой кавитации антисептика применяемой для удаления протеза. Исследования гистологических препаратов материала взятого с области установленного имплантата до начала его удаления показали наличие продуктивного гранулематозного воспаления с наличием полостей возникших в результате гнойного расплавления тканей. Гистологическая картина препаратов из фиброзно-грануляционных сращений, оставшихся на брюшной стенке после извлечения имплантата, характеризовалась значительным сокращением объема и числа полостей, а также высокой плотностью грануляционной ткани в группе пациентов у которых эксцизия протеза производилась при помощи ультразвука. У пациентов группы сравнения в препаратах имело место наличие инородных тел (лигатуры и остатки сетчатого имплантата), большое количество полостей и слабая плотность грануляционной ткани.*

***Ключевые слова:** морфологические и гистологические изменения, ультразвуковая кавитация, сетчатые имплантаты*

V. S. PANTELEEV, V. A. ZAVARUKHIN, M. P. POGORELOVA, V.A. SAMORODOV,  
V.N. TKACHENKO

**MICROBIOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE ABDOMINAL  
WALL IN PATIENTS WITH INFECTED MESH IMPLANTS IN THE PROCESS AND,  
DEPENDING ON THE TREATMENT METHOD**

Bashkir state medical University, Ufa,

Republic clinical hospital named after G. G. Kuvatov, Ufa

**Abstract.** *The article presents the results of microbiological and morphological studies of patients who underwent removal of mesh implants installed during hernioplasty of ventral hernias, followed by their infection and the formation of persistent external purulent fistulas that are not amenable to conservative treatment. Before and at the very beginning of surgical intervention by microbiological sowing, a high degree of microbial contamination of the zone of the located mesh implant was revealed, which significantly decreased after ultrasonic cavitation of the antiseptic used to remove the prosthesis. Studies of histological preparations of the material taken from the area of the implant before its removal showed the presence of productive granulomatous inflammation with the presence of cavities resulting from purulent tissue melting. The histological pattern of the preparations of fibrous and granulation adhesions remaining in the abdominal wall after the extraction of the implant was characterized by a significant reduction of the volume and number of cavities, and a high density of granulation tissue in the group of patients in whom excision of the prosthesis was made by means of ultrasound. In patients of the comparison group, the presence of foreign bodies (ligatures and remnants of the mesh implant), a large number of cavities and a weak density of granulation tissue took place in the preparations.*

**Keywords:** *morphological and histological changes, ultrasonic cavitation, mesh implants*

**Актуальность.** Лечение возникшей раневой инфекции на фоне инородных тел – имплантатов (сетчатые протезы для герниопластике) является очень трудной задачей, выполнение которой зачастую становится невозможным и, поэтому для эффективной элиминации микроорганизмов из зоны установленного имплантата приходится прибегать к его удалению. Как правило, перед удалением протеза применяются все возможные средства консервативного лечения, занимающие немалый промежуток времени, что приводит к переходу экссудативного в пролиферативное (продуктивно – гранулематозное) воспаление, характеризующееся разрастанием фиброзно-гранулематозных сращений. Устанавливаемый при герниопластике сетчатый имплантат обеспечивает прочность брюшной стенки, и тем самым препятствует формированию рецидивных грыж. Из этого следует, что при

вынужденном удалении протеза в результате его инфицирования возникает большой риск повторного грыжеобразования в последующем. Для того чтобы эффективно и однократно справиться с раневой инфекцией, а также избежать разрушения фиброзно-грануляционной ткани расположенной в ложе имплантата, служащей препятствием для развития рецидивных грыж в последующем, приходится искать способы деликатного отделения и извлечения сетчатого протеза, одним из которых является ультразвуковая кавитация.

**Цель работы.** Выявить закономерность микробиологических и морфологических изменений у больных с инфицированными сетчатыми имплантатами брюшной стенки в процессе и зависимости от метода лечения.

**Материалы и методы.** В наше исследование вошли 69 пациентов, которым производилось удаление ранее установленных при герниопластике и в последствие инфицировавшихся сетчатых имплантатов. Основным показанием для экцизии инфицированных сетчатых протезов было наличие длительно существующих и неподдающихся консервативному лечению наружных кожных свищей гнойным отделяемым. Результаты исследований показали, что перед операцией все больные имели высокий уровень инфицированности исследуемого материала (гнойное отделяемое свищей), поскольку микробное число составляло  $10^{10}$ – $10^{12}$  КОЕ/1г ткани, а микробная флора отличалась разнообразием представителей (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*). Больные были разделены на 2 группы: 32 пациента (основная группа), где имплантаты подвергались экцизии при помощи ультразвуковой кавитации 0,2% раствора водного хлоргексидина биглюконата и 37 пациентов (группа сравнения) которым удаление имплантатов производилось при помощи обычных хирургических инструментов.

#### **Результаты и обсуждение.**

У всех пациентов обеих групп при изучении микробиологических посевов выявлено, что уровень бактериальной обсемененности выделенных после иссечения кожного рубца с подкожной клетчаткой имплантатов был высоким, и соответствовал уровню микробного числа отделяемого из свищей исследованного до операции. Однако микробиологическое изучение материала взятого с ложа удаленного имплантата показало, что имеется существенная разница в сравниваемых группах. В основной группе, после ультразвукового воздействия отмечалось значительное снижение микробного числа до  $10^3$  -  $10^5$  КОЕ/1г, тогда как в группе сравнения этот показатель хоть и снизился, но все же превышал пороговый уровень для возникновения нагноения, и составлял  $10^6$  –  $10^8$  КОЕ/1г. Микробный спектр после выполнения оперативного вмешательства изменений не претерпевал и оставался прежним.

Во всех мазках-отпечатках, взятых во время оперативного вмешательства до начала отделения имплантата у пациентов обеих групп содержалось большое количество нейтрофилов в состоянии деструкции и признаками слабой фагоцитарной активности, а фагоцитоз был незавершенным или даже извращенным. Массивная микрофлора находилась вне клеток. Материал, взятый для изучения после удаления имплантатов различными способами, отличался у исследуемых тем, что в основной группе бактериальные клетки определялись единично или небольшими группами, тогда как в группе сравнения сохранялась картина массивного скопления микроорганизмов. Количество нейтрофилов у пациентов основной группы также было значительно ниже относительно больных группы сравнения. Однако в некоторых случаях у больных группы сравнения при изучении мазков-отпечатков в материале не выявлялись вышеуказанные микроорганизмы и клетки воспаления, мазки были без содержания и неинформативны. Мы расценили это с тем, что материал брался со здоровых тканей, появившихся в ране после неделикатного отделения имплантата при помощи хирургических инструментов, с удалением нижнего слоя грануляционно-фиброзных сращений.

При гистологическом исследовании **верхнего** слоя фиброзно-грануляционной ткани расположенного над имплантатом у пациентов обеих групп отмечалась картина продуктивного воспаления. В поле зрения визуализировались очаговые разрастания соединительнотканых клеточных структур – гранулем. Кроме этого выявлялись полости-пустоты, расцененные нами как результат предыдущего гнойного расплавления мягких тканей. Местами отмечались фиксирующие протез лигатуры, а сам имплантат имел вид капсулированных, изогнутых и расположенных рядом друг с другом инородных микротел (рис.1-3).

При гистологическом исследовании **нижнего** слоя фиброзно-грануляционной ткани расположенного под имплантатом показало разницу между пациентами основной и группы сравнения, которая заключалась в следующем. У больных основной группы отмечалось значительное сокращение числа и уменьшения размеров полостей-пустот на фоне грануляционной ткани с высокой плотностью. Кроме этого не в одном из препаратов не было выявлено инородных тел (имплантат) и фиксирующих его лигатур (рис.4). Напротив, в материале из группы сравнения во всех препаратах сохранялась картина полостей-пустот значительно большего размера, чем в основной группе. В половине случаев всех исследований у пациентов группы сравнения выявлялись инородные тела – фрагменты имплантата и фиксирующие его лигатуры (рис.5).

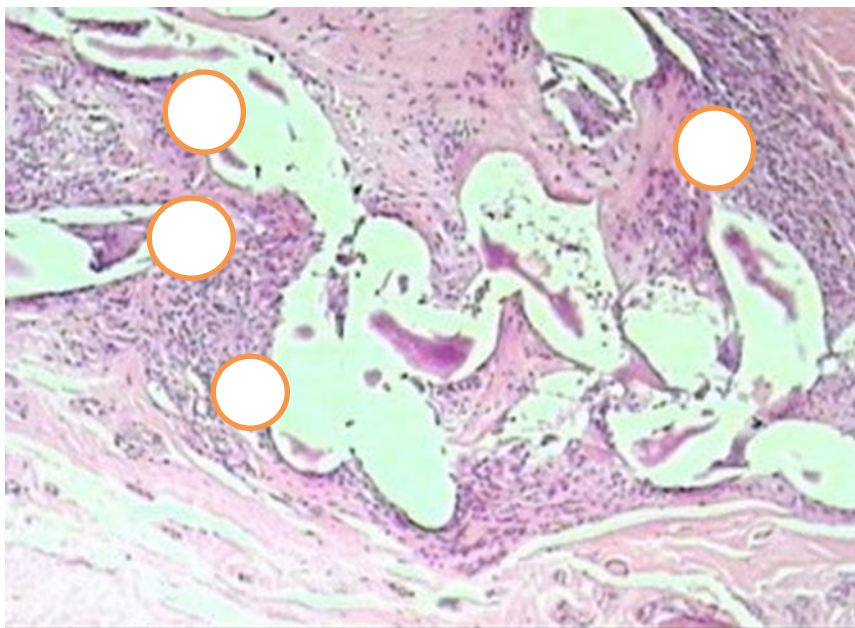


Рисунок 1. Полости (1) и гранулемы (2) в верхнем слое грануляционно-фиброзных сращений. Окр. Гематоксилином и эозином. Увел.100

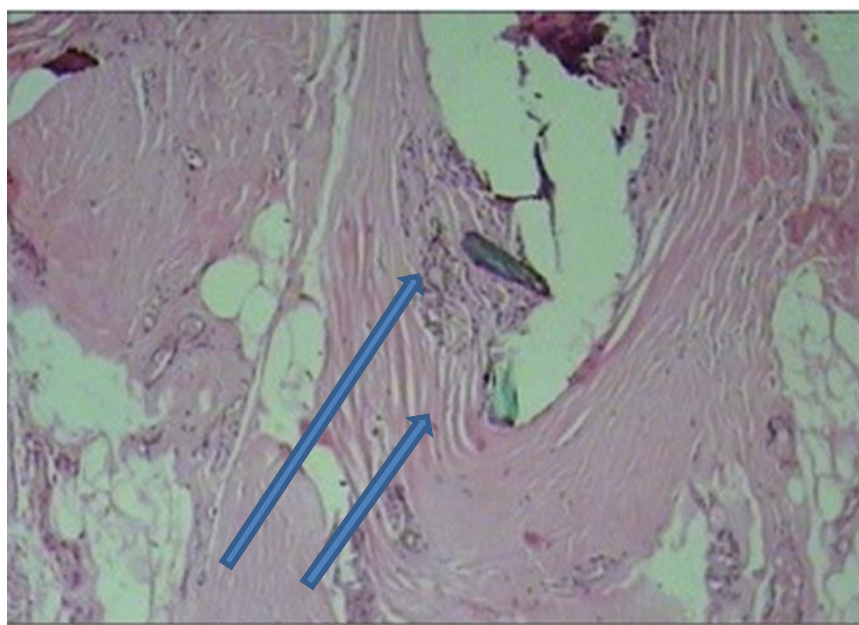


Рисунок 2. Лигатуры (указаны стрелками) фиксировавшие имплантат на фоне полостей и гранулематозного воспаления. Окр. Гематоксилином и эозином. Увел.100

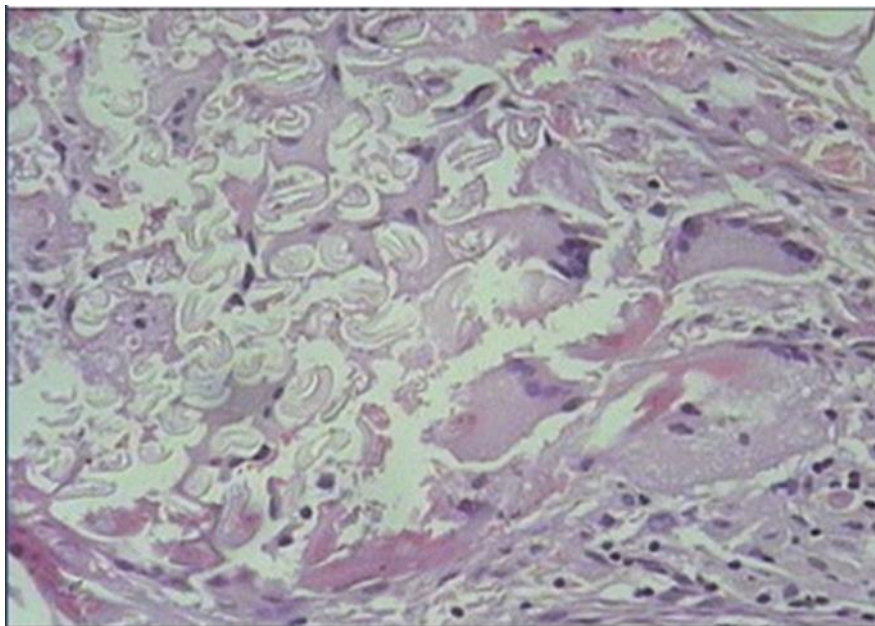


Рисунок 3. Капсулированные изогнутые инородные микротела (имплантат) среди грануляционно-фиброзных сращений. Окр. Гематоксилином и эозином. Увел.100

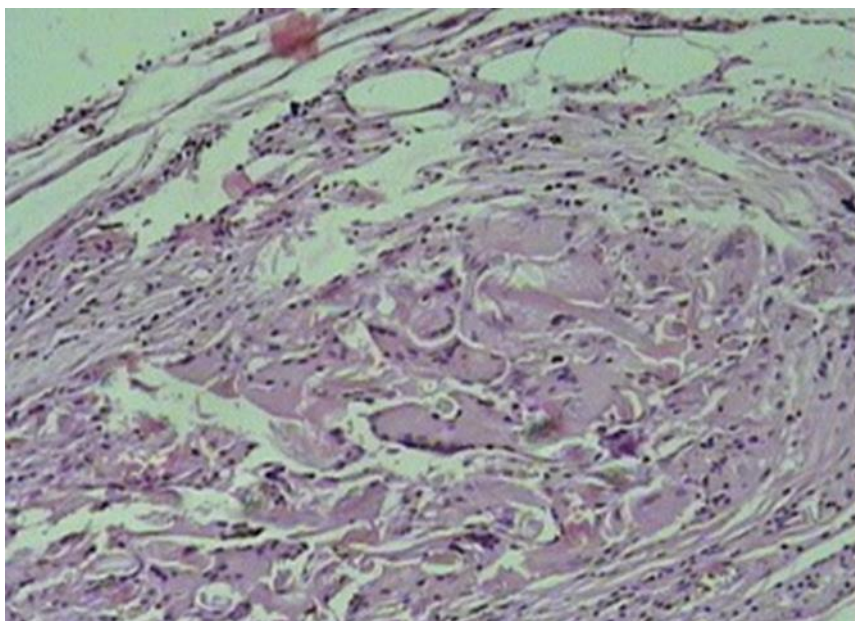


Рисунок 4. Грануляционная ткань высокой плотности с полостями небольших размеров

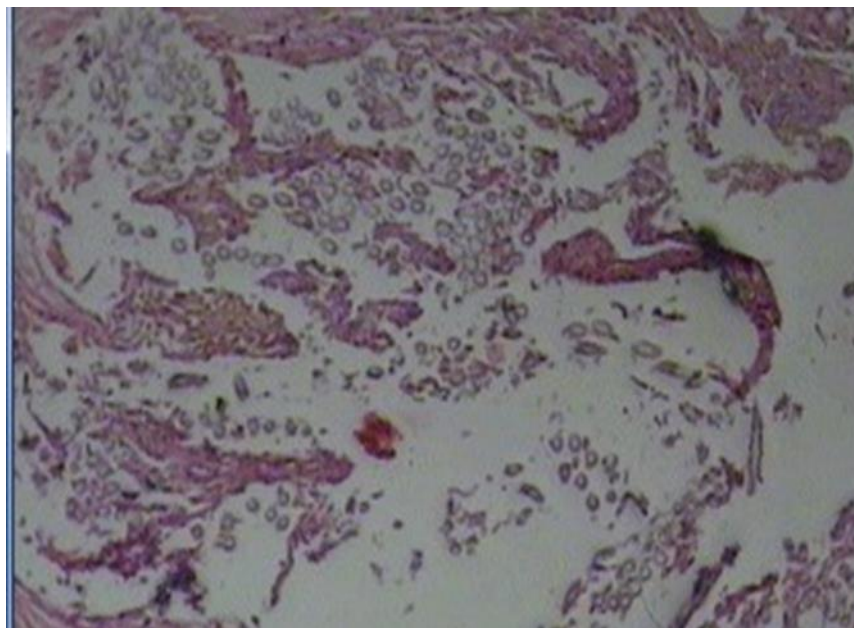


Рисунок 5. Грануляционная ткань низкой плотности с полостями больших размеров и наличием инородных тел (фрагменты имплантата и фиксирующие его лигатуры)

### **Заключение**

Ультразвуковая кавитация раствора антисептика в нашей работе позволила добиться эффективной элиминации микроорганизмов из раны при одновременном деликатном отделении имплантата от подлежащих к нему тканей. Сохраненный после ультразвукового воздействия нижний слой фиброзно-грануляционной ткани отмечался высокой плотностью и отсутствием инородных тел. Отличительные микробиологические и морфологические признаки у пациентов сравниваемых групп позволяют прогнозировать снижение количества повторного нагноения послеоперационных ран и формирование рецидивных грыж в последующем у пациентов основной группы.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Выбор способа эксплантации при лечении послеоперационных вентральных грыж / А.С. Ермолов [и др.] // Герниология. — 2004. — № 3. — С. 18.
2. Лаврешин, П.М., Дифференциальный подход к лечению послеоперационных вентральных грыж / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджешвили, Т.А. Юсупова // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – №3. – С.246 – 251.
3. Пантелеев, В.С. Применение низкочастотного ультразвука и фотодитазина в сочетании с лазероантибиотикотерапией у больных с гнойно-некротическими ранами / В.С. Пантелеев, В.А. Заварухин, Д.Р. Мушарапов, Г.Н. Чингизова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – №2. – С. 61 – 63.

4. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. — М.: Триада-Х, 2003. — 144 с.
5. Szczerba, S. Definitive surgical treatment of infected or exposed ventral hernia mesh / S. Szczerba, G. Dumanian // *Annals of Surgery*. – 2003. – Vol. 237, №3. P. 437–441.
6. Stoppa, R. Wrapping the visceral sac into a bilateral mesh prosthesis in groin hernia repair // *Hernia*. — 2003. — Vol. 7. — P. 2 — 12.
7. Jezupors, A. The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia / A. Jezupors, M. Mihelsons // *World J Surgery*. – 2006. - Vol. 30, №12. P. 2270–2278; discussion 2279–2280.



УДК 615.89

© И. Г. Алёшкин, М. Н. Полтавченко, 2019

**И. Г. АЛЁШКИН, М. Н. ПОЛТАВЧЕНКО**  
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ «НАРОДНОЙ» МЕДИЦИНЫ В СТОМАТОЛОГИИ ПРИ**  
**ЛЕЧЕНИИ ЗУБНОЙ БОЛИ**

Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО  
«Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск,  
Россия

***Аннотация.** В связи с боязнью визита к стоматологу, высокими ценами на платные стоматологические услуги, население часто прибегает к «народной» методам лечения. Но очень важным является вопрос: «Эффективны ли эти методы?»*

***Ключевые слова.** Народная медицина, зубная боль, устранение зубной боли, эффективность народной медицины*

**ALESHKIN I.G., POLTAVCHENKO M.N.**  
**EFFICIENCY OF TRADITIONAL MEDICINE FOR TOOTHACHE RELIEF**

Irkutsk State Medical University, Russia

***Abstract.** Instead of visiting dentist people often use traditional medicine recipes to relief toothache. The main reasons they do this are high prices or fear of dental instruments and manipulations. But the main question is: are these traditional cure methods effective?*

***Keywords.** Traditional medicine, toothache, toothache relief, efficiency of traditional medicine*

Цель. Изучить применение разных методов «народной медицины» для устранения зубной боли и оценить их эффективность.

Материалы и методы. В ходе исследования были изучены советы на форумах, заметки из газет «ЗОЖ» за разные годы, множество статей из Интернета, а также литература, посвящённая разнообразным методам лечения денталгии.

Результаты. Зубная боль в «народной» медицине устраняется множеством методов, порой даже нелепых. Согласно первому рецепту, предлагается использовать настойку аира для полоскания ротовой полости [1]; аир обладает местноанестезирующим эффектом, но причину зубной боли не устраняет, тем более аир является очень ядовитым растением (10-20

граммов являются смертельными для человека), также он может вызывать аллергию и имеет множество противопоказаний к применению, среди которых: беременность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальная гипотензия [3]. Среди рецептов для устранения денталгии описывается отвар из листьев барвинка для полоскания полости рта. Барвинок малый является ядовитым растением, поэтому применять его следует с осторожностью, при отравлении данным растением происходит угнетение сердечной деятельности [4]. Следующая рекомендация заключается в прикладывании тертого чеснока к запястью с противоположной от больного зуба стороны. Возможно, этот метод устраняет на некоторое время болевые ощущения, но от причины зубной боли он не избавит, к тому же длительное нахождение чеснока на коже может вызывать ожог. Также «псевдомедицина» рекомендует прикладывать тампон, смоченный пихтовым маслом, к больному зубу [6]. Эфирное масло пихты может вызывать аллергию, имеет противопоказания, среди которых беременность, хронические сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания печени и почек. Очередной совет состоит в том, что свиное сало кладётся между щекой и десной [7]. Боль, возможно, устраняется за счёт гипотермии - холодового воздействия [11]. Во множестве статей упоминается массаж мочки уха или массаж руки для снятия зубной боли. Этот метод «отвлекает» от боли за счёт воздействия на рефлекторные зоны (аналог рефлексотерапии: активизируется таламус, хвостатое ядро таламуса относится к специфическим антиболевым системам мозга; в ретикулярной формации ствола мозга вырабатываются эндогенные опиаты, эти морфиноподобные субстанции оказывают на ЦНС анальгезию) [12], но все же зубная боль является симптомом, поэтому стоит воздействовать на этиологическое звено и не ограничиваться лишь массажем. Для устранения зубной боли некоторые источники рекомендуют капать гвоздичное масло на зуб [9]. В состав гвоздичного масла входит эвгенол; раньше считали, что эвгенол обладает анестезирующим действием, но согласно данным Американского Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration), не было найдено доказательств в пользу этого эффекта [13]. Несмотря на то, что эвгенол, входящий в состав гвоздичного масла, гвоздичное масло имеет противопоказания, среди которых беременность, детский возраст, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, сахарный диабет. Побочным эффектом гвоздики является её сильная аллергогенность [4]. Весьма интересный метод - употребление крепких алкогольных напитков; по мнению некоторых практикующих врачей, в состоянии алкогольного опьянения снижается эффективность действия местных анестетиков и усиливается отрицательный эффект вазоконстриктора на сердечно-сосудистую систему, к тому же регулярное применение данного метода может привести к

психической и физической зависимости от алкоголя с последующим развитием хронического алкоголизма [5]. На форумах, обсуждающих народные методы, предлагают привязать к шее тертый хрен или горчицу; данный метод, в итоге, может вызвать ожог кожи в области шеи [10]. Активные приседания [8]. При активной физической нагрузке, например, после хирургического вмешательства может появиться и усилиться коллатеральный отёк окружающих тканей. Полоскание рта ледяной водой является довольно популярным методом; боль может быть устранена на время, но существует риск появления острого тонзиллита (в народе - ангина), так как местное переохлаждение может послужить предрасполагающим фактором к появлению данного заболевания [11].

Интересным советом являются заговоры от зубной боли, которых существует огромное множество [2]; эти языческие обряды, пережитки далекого прошлого не обладают, абсолютно, никаким эффектом, кроме как, возможно, эффектом-плацебо. Следующий нелепый метод заключается в том, что в ухо кладут корень подорожника. Стоит отметить, что между органом слуха и зубом отсутствует анатомо-топографическая связь; также по советам, ЛОР-врачей, в наружный слуховой проход не должно ничего «входить» больше размера собственного мизинца, так как можно травмировать барабанную перепонку. Важно ещё то, что корень может легко обломиться и остаться в наружном слуховом проходе, а инородные тела наружного слухового прохода могут вызывать снижение слуха и требуют обращения к оториноларингологу. В заключении об обсуждении методов, советов и рецептов лечения зубной боли, стоит отметить, что денталгия сопровождается средним кариесом, глубоким кариесом, пульпитом, периодонтитом, некоторыми некариозными поражениями зубов. В практике врача-стоматолога важно установить характер и причину боли, провести диагностику и дальнейшее лечение. Народные методы лечения являются паллиативными, они могут лишь на некоторое время устранить болевые ощущения.

Выводы. Народные методы лечения заболеваний ротовой полости не являются эффективными в большинстве случаев и не должны занимать ведущее значение в терапии. Некоторые «рецепты» можно лишь применять на начальных стадиях различных заболеваний, обязательно согласовав их со специалистом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Даников Н.И. Целебные овощи и травы: Сверхпростые рецепты. – М.: РИПОЛ классик, 2005. – 256 с.

2. Ильина С. Б. Двенадцать месяцев. Энциклопедия народной медицины. – В 2-х тт. – К.: Логос, 1998. – Т. 1. – 320 с.; Т. 2. – 352 с.
3. Мазнев Н. И. Энциклопедия лекарственных растений. - 3-е изд., испр. и доп. - М.: Мартин, 2013. - 496 с.
4. Чиков П. С. «Лекарственные растения» М.: Медицина, 2012. - С. 58-59. - 135 с.
5. *Шабанов П.Д.* Основы наркологии. — СПб.: Лань, 2012. — С. 12—197. — 560 с.
6. Здоровый образ жизни. - М.: Мой мир, 1997. - № 2
7. Здоровый образ жизни. - М.: Мой мир, 1999. - № 2
8. Здоровый образ жизни. - М.: Мой мир, 2002. - № 24
9. Здоровый образ жизни. - М.: Мой мир, 2004. - № 17
10. Иванов В. и. Тайны народной медицины России. - М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002.
11. Баранов А. Ю., Кидалов В. Н. Лечение холодом. Криомедицина. — СПб.: Атон, 1999. — 272 с.
12. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ, Лепилина Л. А., Ахунов А. А., Тырнова Т. П., Габитова Л. Р., Шестопалова Г. М., 1ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа 2ГУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова МЗ РБ, г. Уфа, УДК 615.814.1, 2011
13. <https://medlinplus.gov/druginfo/natural/251.html>

УДК 616.13+616.132-007.64-056.7-091.8  
© Бучнева О.В., 2019

**БУЧНЕВА О.В.**

**СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АНЕВРИЗМ АОРТЫ ПРИ ДИСПЛАЗИИ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева  
НАМН Украины» г. Харьков

***Резюме.** Воспаление в стенке аорты играет важную роль в прогрессировании расслоения аорты у больных соединительнотканными дисплазиями. Патологический процесс захватывал медию аорты на всем ее протяжении, а не только в участках разрыва и расслоения. Основными патоморфологическими признаками при синдроме Марфана были очаговые накопления мукоидных веществ, лентовидные безъядерные зоны, дистрофические изменения гладкомышечных клеток, формирование кистоподобных полостей, изменения эластичных волокон: фрагментация, гиперэластоз. Представлены результаты морфологического исследования аорты 22 пациентов с синдромом Марфана в возрасте 19 до 34 лет, прооперированных по поводу расслаивающей аневризмы восходящего отдела аорты.*

***Ключевые слова:** аневризма аорты, расслоение аневризмы, синдром Марфана, морфологические исследования.*

**BUCHNEVA O.V.**

**STRUCTURAL FEATURES OF AORTIC ANEURYSMS DURING CONNECTIVE TISSUE  
DYSPLASIA**

V.T. Zaycev institute of general emergency surgery. Ukraine

***Summary.** Inflammation in the aortic wall plays an important role in the progression of aortic dissection in patients with connective tissue dysplasia. The pathological process captured aortic media throughout its length, and not only in the areas of rupture and dissection. The main pathological features in Marfan syndrome were focal accumulations of mucoid substances, ribbon-like nuclear-free zones, dystrophic changes of smooth muscle cells, the formation of cyst-like cavities, changes in elastic fibers: fragmentation, hyper elastosis. The results of the morphological study of the aorta of 22 patients with Marfan syndrome aged 19 to 34 years old, operated on for dissecting aneurysm of the ascending aorta, are presented.*

***Keywords:** aortic aneurysm, aneurysm dissection, Marfan syndrome, morphological studies.*

Актуальность. Несмотря на достаточно четкую определенность в вопросах этиологии и патогенеза аневризмы аорты, в последние годы появляются данные о новых этиологических факторах этого заболевания [3]. Основное внимание в литературе акцентировано на генетической зависимости возникновения аневризмы аорты. Группой японских авторов было установлено, что формирование аневризмы грудного отдела аорты кодируется около 200 генами, которые отвечают за воспаление, распад специфических белков и апоптоз клеток стенки аорты [10].

Аневризма грудного отдела аорты является генетически обусловленным заболеванием с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, в патогенезе которого основную роль играет активация матриксной металлопротеиназы [1]. Это исследование подтверждает мнение о преимущественном поражении грудного отдела аорты (корня и восходящей части) именно у молодых пациентов, которые чаще всего имеют признаки наследственной соединительнотканной дисплазии или врожденных пороков аорты.

Расслоение аорты (РА) - одно из опасных осложнений аневризмы аорты любой локализации независимо от возраста и этиологии. РА чаще происходит в дистальном (антероградном) направлении, реже - в проксимальном (ретроградном) [6].

Расслоение аорты - частая катастрофа среди острых заболеваний аорты. Летальность от разрывов аорты составляет 40-90%, а количество РА постоянно увеличивается [11].

При отсутствии лечения ранняя смертность при расслоении составляет 1% в час (один человек из ста умирает каждый час) в первый день, 75% - в течение двух недель и более 90% - в течение первого года [11]. Однако, выживаемость больных сегодняшний день может быть значительно увеличена благодаря своевременной диагностике и раннем лечению этого опасного состояния [11].

По современным представлениям, существуют два варианта механизмов образования РА: разрывы или растяжения интимы аорты и развитие интрамуральной гематомы [4].

Разрыв интимы аорты возникает обычно в связи с гипертонзией и / или дилатацией сосуда. Пульсирующая энергия крови разделяет слои аорты. Местом образования разрыва интимы чаще всего является восходящая часть аорты, непосредственно выше ее синусов: в 60% случаев разрыв находится на выпуклой поверхности восходящей аорты, в 30% он расположен дистально от левой подключичной артерии, в 10% - в пределах дуги аорты [5].

Если у пожилых людей в этиологии как аневризм, так и их осложнений преобладает атеросклероз, то у людей молодого и трудоспособного возраста преобладают несколько иные факторы, среди которых основное место занимает синдром Марфана и другие

соединительнотканые дисплазии, пороки сердца ревматического происхождения, синдром Гзеля-Эрдгейма, васкулит [7, 9].

Синдром Марфана (СМ) встречается в довольно значительном количестве случаев РА (6-9%), чаще в относительно молодом возрасте с локализацией расслоения в проксимальном отделе аорты [2, 6].

Наследственный дефект соединительной ткани характеризуется патологией костно-мышечной системы (астеническое телосложение, арахнодактилия, деформация грудной клетки, кифосколиоз, высокое аркообразное небо), слабостью глазных связок, подвывих хрусталика, отслойка сетчатки, близорукость высокой степени, а также сердечно-сосудистыми осложнениями (дилатация корня аорты, аортальная регургитация, аневризма аорты, пролапс митрального клапана) [5].

Патологию аорты при синдроме Марфана регистрируют в 65-100% случаев [8]. Чаще всего расширяется корень аорты, причем даже значительная его дилатация протекает бессимптомно, иногда отмечают боль за грудиной при физической нагрузке, связанная с рефлексом с перерастянутой аортальной стенкой. Именно при синдроме соединительнотканной дисплазии, особенно при синдроме Марфана и Марфана-образном синдроме, который относится к синдрому недифференцированной соединительнотканной дисплазии, дилатация аорты может происходить на уровне синусов Вальсальвы или в восходящей части, составляя соответственно 56,9 и 63,6% [10].

В основе формирования аневризмы аорты при СМ лежит дефект в структуре матрицы сосудистой стенки в результате ее ослабления и недостаточности [1,11].

Эластичные волокна - один из важнейших элементов матрицы стенки аорты. Эластичные волокна вместе с гладкомышечными клетками (ГМК) образуют пластинчатые единицы, распределяют гемодинамические нагрузки равномерно по всей стенке сосуда и добавляют упругости большим артериям [6].

Традиционно считается, что механическая или функциональная недостаточность эластина в стенке аорты способствует расслоению, а также формированию расслаивающей аневризмы аорты. Изменения в стенке аневризмы аорты при СМ характеризуются потерей и дезорганизацией эластичных волокон, поражением матриксных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9), активация которых регулируется тканевым ингибитором ММР типа 1 и 2 [9].

Считают, что ММР-2 и ММР-9 являются стимуляторами развития аневризмы аорты у больных СМ, приводят к потере и структурному несоответствию эластичных волокон меди, ухудшению упругости и механических свойств аорты [1].

Также MMP-2 и MMP-9 может препятствовать проникновению кальция из внеклеточного пространства и уменьшить сократительную способность сосудов [10].

В последнее время появились публикации, авторы которых отмечают, что в основе формирования аневризмы аорты лежат нарушения гомеостаза коллагена. Нарушение микроархитектуры коллагена в адвентиции аневризмы у пациентов с СМ показывают, что эти дефекты лежат в основе ослабление стенки аорты [4].

Нормальная адвентиция является прочно связанной сеткой. Нагрузки, с которыми она сталкивается, распределяются равномерно по всей сетке. Отдельные волокна коллагена плотно взаимосвязаны, не скользят, а также все вытягиваются, когда одно волокно сдвигается [7].

Патогенетические механизмы формирования аневризмы аорты включают генетические факторы, воспаление, протеолиз, нарушение срока жизни и функции ГМК в стенке аорты.

У больных СМ при патогистологическом исследовании наблюдают псевдокисты в среднем слое аорты с отложением базофильного вещества, расширение и утратой эластичности волокон, то есть в стенке аорты формируется кистозная медиа дегенерация (КМД) [3, 5, 10].

Прогрессирующая КМД и атрофия у пожилых пациентов считается причиной аневризмы восходящего отдела аорты. Широкий апоптоз ГМК наблюдают в меди аорты [9].

Установлено, что атрофия медиа является следствием потери ГМК в начале формирования аневризмы восходящего отдела аорты. Гиперпластические клеточные ремоделирования медиа в аневризме восходящего отдела аорты у больных СМ может быть начальным адаптивным ответом для минимизации роста напряжения стенки аорты в результате ее эктазии [8].

Учитывая вышеизложенное актуальным является изучение патоморфологических изменений стенки аорты в больных СМ, оперированных по поводу расслаивающей аневризмы.

### **Материалы и методы**

Обследовано 22 пациента с СМ в возрасте 19 до 34 лет, прооперированных по поводу расслаивающей аневризмы восходящего отдела аорты.

Диагноз СМ устанавливали по критериям 2010 Revised Ghent Nosology. Аорту, удаленную во время операции, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Гистологические препараты изготавливали путем стандартной гистологической обработки с заливкой кусочков стенки аорты в парафин. Срезы окрашивали эозином и гематоксилином, а



также методами специальных окрасок (по Вейгерту, комбинированный метод по Вейгерту-ван Гизону, визуализация эластичных волокон по Харту). Изучали изменения всех трех оболочек стенки аорты при СМ.

### **Результаты и их обсуждение**

При макроскопическом исследовании интима аорты была гладкая, блестящая, светло-желтая. Во время световой микроскопии выявлены следующие патоморфологические изменения: утолщение, формирования двухслойной структуры (неоинтимы) и собственно интимы, которые отличались по количеству ГМК и неоднородным накоплением компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

В меди обнаружено очаговый мононуклеарный инфильтрат (лимфоциты, макрофаги), множественная КМД, гипертрофия ГМК, участки разрыва и расслоения в всех слоях аорты, фрагментированные эластичные волокна, некротический детрит с кистами и кровоизлияниями, гиалиноз, базофильные массы, склероз ваза вазорум.

В ГМК определена вакуолизация цитоплазмы и периферическое размещения ядер клеток.

У всех больных выявлены зоны с резким нарушением целостности и ориентации основных компонентов средней оболочки - участки КМД, которые располагались в разных частях медиа и в большинстве случаев имели неправильную форму. В этих участках обнаружен лизис эластичных волокон, поля множественных кистоподобных полостей.

В участке разрыва на границе наружной трети медиа наблюдали локальную фокусную воспалительную и геморрагическую инфильтрацию с распространением на адвентицию.

В участках расслоения выявлены следующие изменения эластичных волокон: участки гиперэластола, фрагментации, очаговый эластолизис. Также обнаружено фрагментацию, изменения тинкториальных свойств, набухание и разволокнение коллагеновых волокон медиа.

В адвентиции обнаружено геморрагическую и фокусную смешанно клеточную воспалительную инфильтрацию и дилатацию сосудов микроциркуляторного русла.

Следовательно, у больных СМ выявлены следующие патоморфологические изменения: КМД с разрушением эластического каркаса, некрозом и фрагментацией эластичных волокон; нарушение ориентации и расщепление коллагеновых волокон; дистрофия ГМК; накопление межволоконными структурами базофильного вещества (мукополисахарида) с формированием кистоподобных полостей.

Таким образом, морфологические изменения в стенке аорты у больных СМ и расслоением аорты характеризуются выраженной перестройкой и приводят к глубоким необратимым изменениям всех ее компонентов.

Более выраженные патологические процессы захватывали медию всей аорты, а не только участки разрыва и расслоения.

Основными патоморфологическими признаками при СМ является очаговые накопления мукоидного веществ, безъядерные зоны, дистрофические изменения гладкомышечных клеток, формирование кистоподобных полостей, изменения эластичных волокон: фрагментация, гиперэластоз, истончение и разрыхление, участки значительного эластолизиса.

Множественную КМД выявлено у всех больных СМ. Выявленные изменения были однотипные, но на разных стадиях процесса.

#### **ЛИТЕРАТУРА.**

1. Затевахин И. И., Золкин В. Н., Матюшкин А. В. Исследования уровня матриксной металлопротеиназы-9 у больных с аневризмой абдоминального отдела аорты. Бюл. НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2003. Т. 4, № 11. С. 113.
2. Никоненко А. С., Никоненко А. А. Новые данные о патогенезе аневризмы брюшной аорты. Харківська хірургічна школа. 2015. №4 (73). С. 86–88.
3. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. \\Омск, Изд-во ООО «Типография БЛАНКОМ», 2007. -188с.
4. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. - Ставрополь, 2005. - 234с.
5. Enemy's Playbook / John A. Eleftheriades. (2008) // Yale journal of biology and medicine. – 2008. – №81. – P. 175–186.
6. Klintschar M. Marfan syndrome: clinical consequences resulting from a medicolegal autopsy of a case of sudden death due to aortic rupture / Klintschar M., Bilkenroth U., Arslan-Kirchner M. et al. // Int. J. Legal Med. – 2009. – №123. – P. 55–58.
7. Lindeman J.H. Distinct defects in collagen microarchitecture underlie vessel-wall failure in advanced abdominal aneurysms and aneurysms in Marfan syndrome / Lindeman J.H., Ashcroft B.A., Beenakker J.W., et.al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – №107 (2). – P. 862–865.

8. Panagiotis Hountis Acute aortic dissection in a young patient without Marfan fi brillinopathy: a case report / Panagiotis Hountis, Panagiotis Dedeilias, Konstadinos Bolos // Cases Journal. – 2002. – №2. – P. 70–76.
9. Pratt B. Arterial elastic fi ber structure. Function and potential roles in acute aortic dissection / Pratt B, Curci J. // J. Cardiovasc. Surg. – 2010. – №51 (5). – P. 647–656.
10. Syyong H.T. Dysfunction of endothelial and smooth muscle cells in small arteries of a mouse model of Marfan syndrome / Syyong H.T., Chung A.W.Y., Yang H.H.C., van Breemen C. // Br. J. Pharmacol. – 2009. – №158(6). – P. 1597–1608.
11. Tang P.C. Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms / Tang P.C., Coady M.A., Lovoulos C. et al. // Circulation. – 2005. – №112 (8). – P. 1082–1084.

**Сведения об авторе**

**Бучнева Ольга Владимировна**, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», заведующая отделением кардиохирургии, кандидат медицинских наук, г. Харьков, въезд Балакирева 1, 61120. knmu.surgery@gmail.com

УДК 616.92/.93  
© Каплунов К.О., 2019

**КАПЛУНОВ К.О.**

**СЛУЧАЙ МИКСТ-ГЕПАТИТА, ВЫЗВАННОГО HBV+HDV+HCV, С  
НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра детских инфекционных болезней

***Резюме.** В наблюдении приводится клинический случай хронического вирусного микст-гепатита B+D+C с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак у 43-летнего мужчины, ранее являвшегося потребителем инъекционных наркотиков. Первично диагноз хронического микст-гепатита B+C был установлен в процессе онкопоиска в условиях областного онкодиспансера, где было впервые диагностировано ЗНО печени. Больной перенес резекцию 5-6-7 сегментов печени. В настоящее время за больным установлено динамическое наблюдение как со стороны онкологической, так и инфекционной служб. При очередном обследовании впервые обнаружены признаки репликации HBV-инфекции, больной обследован на дельта-инфекцию, которая также диагностирована в репликативной фазе. Больному был выставлен клинический диагноз: Хронический вирусный микст-гепатит B+D+C, репликативная фаза по HBV+HDV-инфекциям, минимальной биохимической активности с исходом в цирроз печени (класс A по Child-Pugh) и гепатоцеллюлярный рак (T3N0M0).*

***Ключевые слова:** хронический вирусный микст-гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак.*

**KAPLUNOV K.O.**

**THE CASE OF MIXED HEPATITIS CAUSED BY HBV+HDV+HCV, WITH ADVERSE  
OUTCOMES**

Volgograd state medical University,  
Department of children infectious diseases

***Abstract.** The clinical case of a chronic viral mixed hepatitis B+D+C with an outcome of cirrhosis of the liver and hepatocellular cancer in a 43-year-old male who had previously been an injecting drug user is presented in the observation. The primary diagnosis of a chronic mixed hepatitis B+C was established in the process of oncological research in the conditions of the regional Oncology center, where a hepatocellular cancer was first verified. The patient underwent resection of 5-6-7 segments of the liver with a possible relapse. Currently, the patient has been dynamically monitored by both the cancer and infection services. During the next examination, the*

*signs of HBV replication were detected for the first time, the patient was examined for Delta-infection, which was also diagnosed in the replicative phase. The patient was clinically diagnosed with Chronic viral mixed hepatitis B+D+C, replicative phase for HBV + HDV infections, minimal biochemical activity with an outcome in cirrhosis (class A for Child-Pugh) and hepatocellular cancer (T3N0M0).*

**Keywords:** *chronic viral mixed hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular cancer.*

## **Введение**

Хронический вирусный микст-гепатит является наиболее тяжелой формой вирусного поражения печени, отличаясь неблагоприятным прогнозом и прогрессирующим течением с частым исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). По данным современных российских источников из более чем 5 млн больных хроническим гепатитом В в РФ у 16,6%, 11,3% и 4% одновременно обнаруживаются маркеры HDV-инфекции, HCV-инфекции и всех трех вирусов соответственно [2].

Остаются недостаточно изученными патогенетические механизмы развития поражения печени при хроническом вирусном микст-гепатите [1]. Наличие двух или более вирусов гепатита, реплицирующихся в условиях одного гепатоцита, приводит к сложному процессу взаимодействия между ними [3]. Кроме того известно, что при хроническом вирусном гепатите В и С, наряду с поражением печени, может наблюдаться ряд внепеченочных проявлений, которые могут, в части случаев, определять клиническую картину и прогноз заболевания [6-8]. В условиях микст-гепатита, когда у одного и того же больного могут отмечаться внепеченочные проявления, свойственные как HBV-, так и HCV-инфекции, это может создавать значительные диагностические трудности, а также усложнить терапевтическую тактику.

Имеющиеся данные о естественном течении, прогнозе и риске развития цирроза печени и его осложнений при различных формах вирусного микст-гепатита недостаточны [4, 5]. До сих пор отсутствуют эффективные методы противовирусной терапии, поскольку не разработаны исчерпывающие регламентирующие документы по лечению хронического вирусного микст-гепатита. Предлагаем описание случая инфицирования больного одновременно тремя гемоконтактными вирусами гепатита с исходом в цирроз печени и ГЦК.

## **Описание клинического случая**

В июле 2018 г. в поликлинику ГБУЗ «Городищенской ЦРБ» обратился пациент Л., 42 года. При поступлении жаловался на периодически возникающее чувство тяжести в правом подреберье.

Из анамнеза болезни известно, что считает себя больным с 2017 г., когда впервые отметил появление вышеуказанных жалоб. Самостоятельно не лечился. Пациент многократно амбулаторно обследовался у участкового терапевта – диагноз верифицирован не был, направлен на консультацию онколога в онкодиспансер. В ГБУЗ ВОКОД было выполнено КТ ОБП и забрюшинного пространства с контрастным усилением, заключение: КТ-картина объемного образования S5,6 печени, выставлен диагноз ЗНО правой доли печени, хронический вирусный микст-гепатит В+С. Больной направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», где после должного дообследования онкологический диагноз был верифицирован: Гепатоцеллюлярный рак T3N0M0. 17.08.2018 была выполнена резекция 5,6,7 сегментов печени. Послеоперационное гистологическое обследование подтвердило диагноз: умеренно дифференцированный гепатоцеллюлярный рак с участками трабекулярного и солидного строения.

При контрольном обследовании по данным УЗИ ОБП от 07.12.2018 в зоне резекции определяется изоэхогенное образование размерами 24x24x28 мм, что было расценено как рецидив, планировалось повторное хирургическое лечение в объеме атипичной резекции печени. Однако после выполнения КТ и МРТ ОБП данных за опухолевый процесс не получено (регенераторный узел?), хирургическое вмешательство не было показано, рекомендовано динамическое наблюдение.

Из анамнеза жизни известно, что больной ранее не обращался за медицинской помощью, отмечал нечастые ОРВИ, в 2017 г. перенес трансуретральную уретеролитоэкстракцию. Из парентеральных факторов риска отметил парентеральную наркотическую зависимость, последние инъекции в начале 1990-х годов. Аллергологический анамнез не отягощен. Лекарственной непереносимости не выявлено. Домашних животных не имеет. Санитарно-гигиенические условия удовлетворительные.

При первичном объективном исследовании в июле 2018 г. состояние расценивалось как удовлетворительное. Кожные покровы бледноватые, сыпи не было. Определялась краевая субиктеричность склер. При аускультации во всех отделах выслушивалось везикулярное дыхание. ЧДД – 18 в мин. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушивались. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не изменены. ЧСС 81 удара в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. АД 125 и 85 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Размеры печени по Курлову 10×9×7 см, при пальпации безболезненная, край плотный. Селезенка не увеличена. Поколачивание по поясничной области было безболезненным билатерально. Неврологический статус – без особенностей.

Было назначено лабораторное обследование в объеме: ОАК, ОАМ, биохимия крови, альфа-фетопроtein, серологическое исследование крови (суммарные антитела к ВИЧ, ВГС, HBsAg, анти-HAV IgM), молекулярно-генетическое исследование крови методом ПЦР (ДНК HBV, РНК HCV). УЗИ ОБП. Рекомендована компрессионная эластография печени.

Результаты анализов: ОАК, ОАМ, биохимия крови – без патологии; анти-HIV – отрицательно; альфа-фетопроtein – более 300 МЕ/мл – значительное увеличение; анти-HCV, HBsAg – положительно. ПЦР к HBV, HCV – отрицательно. Результат УЗИ ОБП: состояние после резекции 5-6-7 сегментов печени. Размеры не увеличены. Контур печени неровный, структура паренхимы неоднородная с признаками цирротических изменений. Эластография печени не выполнялась.

Был выставлен диагноз: Хронический вирусный микст-гепатит В+С: нерепликативная фаза, без биохимической активности. Исходы: Цирроз печени (класс А по Child-Pugh), гепатоцеллюлярная карцинома T3N0M0. Поскольку показаний для противовирусной и гепатопротективной терапии не было, больному назначено динамическое диспансерное наблюдение с лабораторным обследованием раз в 3 месяца.

При очередном лабораторном мониторинге 10.09.2019 методом ПЦР была обнаружена репликативная активность HBV-инфекции (ДНК HBV – 255 МЕ/мл, при этом обратило на себя внимание нетипируемость генотипа вируса), больной дообследован методом ПЦР в объеме: биохимия крови, альфа-фетопроtein, РНК HDV, РНК HGV. В результате РНК HGV – отрицательно, была обнаружена репликация HDV-инфекции: РНК HDV – обнаружено (количественное определение лабораторно недоступно). Также обращало на себя внимание появление ранее отсутствующего цитолитического синдрома (АлАТ – 82 Ед/л, АсАТ – 53 Ед/л), также высокий уровень альфа-фетопроteина – более 300 МЕ/мл. Клинический диагноз был уточнен: Хронический вирусный микст-гепатит В+D+С, репликативная фаза по HBV (низкая вирусная нагрузка, генотип вируса не типирован) + HDV-инфекция, интегративная фаза по HCV-инфекции, минимальной биохимической активности (с преобладанием цитолитического синдрома) с исходом в цирроз печени (класс А по Child-Pugh) и гепатоцеллюлярный рак (T3N0M0).

В завершении описания кейса хотелось бы отметить несколько важных уточнений. Учитывая факт потребления инъекционных наркотиков в анамнезе, разумно предположить парентеральный путь инфицирования всеми гемоконтактными вирусами гепатита. Вопрос о форме HDV-инфекции остается открытым: поскольку диагностика дельта-инфекции осуществлена существенно позже гепатитов В и С, логично предположить супер-инфицирование дельта-агентом. При этом, с одной стороны, недавнее употребление

парентеральных наркотиков, как и незащищенные половые контакты, больной отрицает. С другой стороны, учитывая неблагоприятные исходы имеющихся вирусных гепатитов, оказывающих взаимное синергическое влияние, можно думать о одновременном инфицировании всеми вирусами парентеральным путем, т.е. о ко-инфекции HDV. Остается неизвестным триггер, запустивший репликацию HBV+HDV-инфекции, повлекшую появление хоть и незначительного, но ранее отсутствующего цитолитического синдрома.

Отметим факт отсутствия возможности генотипирования HBV-инфекции при наличии репликации вируса. Несмотря на то, что региональные лабораторные возможности ограничены определением А, В, С и D генотипов, из которых D и А наиболее распространены на территории России, можно предположить редкий генотип HBV-инфекции (Е, F, G, H, I, J), что, в свою очередь, могло бы негативно отразиться на прогнозе имеющегося микст-гепатита.

Кроме того, на протяжении всего периода диспансерного наблюдения обращало на себя внимание несоответствие тяжести болезни и субъективного состояния больного: кроме периодически появляющегося чувства тяжести в правом подреберье, у больного никогда не проявлялась симптоматика, связанная с тяжелым онкологическим процессом в печени.

### **Заключение**

Таким образом, можно отметить, что на фоне более тяжелого течения и прогноза, которые демонстрируют больные с хроническим вирусным микст-гепатитом, наблюдается недостаток исследований в области патогенеза, естественного течения и эффективных методов лечения этой сложной группы пациентов. Необходимо дальнейшее изучение особенностей эпидемиологии, клинической картины и течения различных вариантов хронического HBV+HDV+HCV-микст гепатита.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз. – Клиническая гепатология. – 2009. – №1. – с. 47-50.
2. Каплунов К.О., Крамарь Л.В. Основы инфекционных болезней с эпидемиологией у детей. Учебное пособие. – Волгоград: ВолгГМУ. – 2018. – 112 с.
3. Каплунов К.О. Чернявская О.А., Иоанниди Е.А. и др. Случай фульминантного течения острого микст-гепатита А+В // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 4 (48). – С. 56-59.



4. Крамарь Л.В., Каплунов К.О., Секретева В.М. Клинический случай сочетанного течения острого вирусного гепатита А и гастроинтестинальной формы острого сальмонеллеза // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 4 (48). – С. 50-52.
5. Bellecave P, Gouttenoire J, Gajer M. et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):46-55.
6. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F. et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat*. 2011 Jun;18(6):434-42.
7. Cho LY, Yang JJ, Ko KP. et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2011 Jan 1; 128(1): 176-84.

**Информация об авторах**

**Каплунов Кирилл Олегович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. [kkaplunovtmss@yandex.ru](mailto:kkaplunovtmss@yandex.ru).

УДК 616.92/.93  
© Каплунов К.О., 2019

**КАПЛУНОВ К.О.**

**КАЗУИСТИЧЕСКИ РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СЕРОНЕГАТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПО TORCH-ИНФЕКЦИЯМ**

Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра детских инфекционных болезней

**Резюме.** В наблюдении приводится клинический случай серонегативного результата обследования на TORCH-инфекции 31-летнего мужчины, страдающего длительным субфебрилитетом. Серологическое исследование проводилось с целью диагностики ubiquitous инфекционной патологии: токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции, вирусов простого герпеса 1, 2 типов. Ко всем указанным вирусным агентам пациент не имел специфических IgG. В процессе диагностического поиска инфекционная патология была исключена, больной направлен на консультацию онколога. Проспективные данные по пациенту неизвестны.

**Ключевые слова:** инфекционные болезни, TORCH-инфекции, серонегативность.

**KAPLUNOV K.O.**

**THE CASUISTICALLY RARE CASE OF A SERONEGATIVE STUDY ON TORCH  
INFECTIONS**

Volgograd state medical University,  
Department of children infectious diseases

**Abstract.** The article presents the clinical case of a seronegative examination result for TORCH infection of the 31-year-old man suffering from a long-term subfebrility. The serological examination was carried out to diagnose the ubiquitous infectious diseases: toxoplasmosis, cytomegalovirus infection, herpes simplex virus types 1, 2. The patient did not have the specific IgG to all of these viral agents. In the process of the diagnostic search, infectious pathology was excluded, the patient was sent for a consultation with an oncologist. Prospective patient data are unknown.

**Keywords:** infectious diseases, TORCH infections, seronegativity.

Введение

Несмотря на то, что комплекс TORCH-инфекций представляет наибольший интерес в период прегравидарной подготовки и на ранних сроках гестации, в случае длительно

текущих лихорадочных состояний диагностический поиск подразумевает исключение в том числе этих возбудителей [4].

Группа TORCH-инфекций включает токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловирусную инфекцию (далее – ЦМВИ), герпесвирусную инфекцию, вызванную герпесами 1 и 2 типов (далее – ВПГ 1, 2) и другие [2, 3]. Эти инфекции, несмотря на выраженные различия в биологических свойствах возбудителей, объединяются в одну группу рядом общих черт [1]:

- возможностью пожизненного персистирования возбудителей;
- убиквитарностью;
- крайним разнообразием клинических проявлений манифестных форм инфекции, а также наличием скрытых, бессимптомных, латентных форм инфекции;
- возможностью вертикальной передачи возбудителей.

Известно, что частота выявления специфических IgG к возбудителям TORCH-инфекций в серологических исследованиях у взрослого населения приближается к 100% [5-7]. Как известно, из любого правила бывают исключения. Приводим клиническое наблюдение тотального серонегативизма к TORCH-инфекциям у взрослого мужчины, страдающего длительным субфебрилитетом.

#### Описание клинического случая

В сентябре 2019 г. в поликлинику ГБУЗ «Городищенской ЦРБ» обратился пациент К., 31 года. При поступлении жаловался на периодическое повышение температуры, выраженную слабость, немотивированное похудание.

Из анамнеза болезни известно, что заболел постепенно в октябре 2018 г., когда впервые отметил появление вышеуказанных жалоб. Самостоятельно не лечился. Пациент многократно амбулаторно обследовался у участкового терапевта, ЛОР-врача – диагноз верифицирован не был, направлен на консультацию инфекциониста.

Из анамнеза жизни известно, что больной ранее не обращался за медицинской помощью, отмечал нечастые ОРВИ. Гемотрансфузии, оперативные вмешательства, туберкулез, венерические заболевания отрицает. Аллергологический, онкологический анамнезы не отягощены. Лекарственной непереносимости не выявлено. Из эпидемиологического анамнеза известно, что контакт с больными (лихорадящими) пациент отрицает. Домашних животных не имеет. Санитарно-гигиенические условия удовлетворительные.

При первичном объективном исследовании состояние расценивалось как удовлетворительное. Субфебрилитет – 37,2 градуса С. Кожные покровы бледные, сыпи не было, видимые слизистые оболочки интактны. При аускультации во всех отделах

выслушивалось везикулярное дыхание. ЧДД – 20 в мин. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушивались. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не изменены. ЧСС 83 удара в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. АД 120 и 75 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Размеры печени по Курлову 9×8×7 см. Селезенка не увеличена. Поколачивание по поясничной области было безболезненным билатерально. Неврологический статус – без особенностей.

Поскольку верифицировать диагноз клинически оказалось затруднительно, было назначено лабораторное обследование в объеме: ОАК, ОАМ, биохимия крови, серологическое исследование крови (IgG к токсоплазмозу, ЦМВИ, ВПГ 1, 2, суммарные антитела к ВИЧ, ВГС, HBsAg, анти-HAV IgM, IgM+IgG к ЛЗН, антитела к Vi-антигену *S. typhi*, РНГА к возбудителям сыпного тифа, РППА к возбудителям иерсиниозов), молекулярно-генетическое исследование крови методом ПЦР (ДНК *T. gondii*, ЦМВ, ВЭБ), толстая капля крови на малярию, кровь на стерильность.

Диагностический поиск осуществлялся согласно принципам обследования больных с лихорадкой неясного генеза (далее – ЛНГ). Необходимо отметить, что диагноз ЛНГ должен соответствовать общепринятым критериям: лихорадка выше 38,3 градуса С, сохраняющаяся или появляющаяся эпизодически в течение 3-х и более недель, при этом причина ее не должна быть установлена более 1-й недели. Поскольку все критерии ЛНГ не выполнялись, больному был выставлен предварительный диагноз: Длительный субфебрилитет неясной этиологии.

Результаты анализов: ОАК, ОАМ, биохимия крови – без патологии; серология к вирусным гепатитам, ВИЧ, ЛЗН, тифо-паратифозным инфекциям, риккетсиозам и иерсиниозам – отрицательно, ПЦР к вышеуказанным возбудителям – отрицательно, кровь на малярию – отрицательно, роста бактериальной флоры не выявлено. Обращали на себя внимание отсутствие всех специфических IgG к возбудителям TORCH-инфекций: токсоплазмозу, ЦМВИ, ВПГ 1, 2.

Учитывая полученные лабораторные показатели, «онкологический» характер жалоб больного, инфекционный генез патологии подвергся сомнению, больной был направлен на первичную консультацию онколога в Центр амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ ВОКБ №1. О дальнейшей судьбе пациента данных не получено.

#### Заключение

Принимая во внимание тот факт, что около 100% взрослого населения в детском возрасте инфицировались возбудителями TORCH-комплекса, и имеют соответствующие

серологические маркеры в крови (IgG к T. gondii, ЦМВИ, ВПГ 1, 2; в случае прегравидарной подготовки дополнительно выявляются IgG к вирусу краснухи), нам показалось интересным предположить вероятные причины столь редкой серологической картины крови у взрослого мужчины. Единственным логичным объяснением данного феномена представляется иммунопатологическая составляющая серологической гипореактивности у данного пациента. Предполагаемый иммунопатологический генез развившегося состояния объединяет как имеющийся серонегативизм, так и проявленную онкологическую направленность дальнейшего диагностического поиска.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Марданлы С.Г., Федотова И.Э. О необходимости совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями TORCH-группы // Медицинский алфавит. – Том 4. – №20. – 2010. – С. 39-42.
2. Каплунов К.О., Крамарь Л.В. Основы инфекционных болезней с эпидемиологией у детей. Учебное пособие. – Волгоград: ВолгГМУ. – 2018. – 112 с.
3. Каплунов К.О., Мяконький Р.В. Случай генерализованной герпетической инфекции с тяжелым атипичным течением // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 3 (59). – С. 41-42.
4. Крамарь Л.В., Карпухина О.А., Хлынина Ю.О. и др. Герпетическая инфекция 1-го и 2-го типа у детей: принципы терапии // Лекарственный вестник. – 2017. – Т. 11. – № 4 (68). – С. 9-14.
5. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus - reigniting the TORCH. Nat. Rev. Microbiol. 2016 Nov;14(11):707-715.
6. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. Clin. Perinatol. 2015 Mar;42(1):77-103.
7. Wang Y, Li S, Ma N, Zhang Q, Wang H, Cui J, Wang S. The association of ToRCH infection and congenital malformations: A prospective study in China. Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol. 2019 Sep;240:336-340.

#### Информация об авторах

**Каплунов Кирилл Олегович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. [kkaplunovtmss@yandex.ru](mailto:kkaplunovtmss@yandex.ru). Тел. +7 917 334 99 00

УДК: 616.25 – 003.215 + 616.12 – 007.2: 617 – 089: 615.273.53  
© Д.В. Шатов, 2019

**Д.В. ШАТОВ**

**РАЗРЫВ МЕЖПЛЕВРАЛЬНОЙ СПАЙКИ КАК ПРИЧИНА СПОНТАННОГО  
ГЕМОТОРАКСА У ПАЦИЕНТОВ, КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И.  
Вернадского» (г. Симферополь)

***Резюме.** Статья посвящена обзору развития спонтанного гемоторакса у кардиохирургических пациентов. Показаны трудности диагностики и выбора тактики лечения данной патологии у пациентов, получающих антикоагулянтные и антитромбоцитарные препараты. В литературе было найдено описания 4 клинических случаев спонтанного гемоторакса у пациентов, перенёвших протезирование клапана сердца. Разрыв межплевральных спаек является крайне редкой причиной спонтанного гемоторакса, частота которого по оценкам разных авторов достигает 2% от всех случаев гемопневмотораксов. На сегодняшний день имеются данные как успешности консервативного подхода в лечении, так и о хирургического, которое возможно выполнить торакотомически, торакоскопически, а также рентгенохирургически. Последний метод обладает большим потенциалом из-за своей минимальной инвазивности, но требует наличия опытной эндоваскулярной команды. Немаловажное значение при выборе тактики имеет возраст пациента, локализация процесса, стадию заболевания, а также наличие сопутствующих заболеваний. Терапевтическая тактика должна определяться индивидуально на основании общего состояния пациента, клинических проявлений заболевания, хирургических возможностей клиники.*

***Ключевые слова:** спонтанный гемоторакс, протезирование клапана сердца, антикоагулянтная терапия, оперативное лечение, массивная кровопотеря.*

**D. V. SHATOV**

**RUPTURE OF INTERPLEURAL ADHESIONS AS A CAUSE OF SPONTANEOUS  
HEMOTHORAX IN PATIENTS WITH CARDIAC SURGERY**

***Abstract.** The article is devoted to the review of the development of spontaneous hemothorax in cardiac patients. Difficulties of diagnosis and choice of treatment for this pathology in patients receiving anticoagulant and antiplatelet drugs are shown. In the literature, descriptions of 4 clinical cases of spontaneous hemothorax in the patients who underwent valve replacement were*

*found. The rupture of the interpleural adhesions is an extremely rare cause of spontaneous hemothorax: its frequency, according to estimations of various authors, reaches 2% of all cases of hemopneumothorax. Nowadays, there is evidence of both the success of a conservative approach in treatment, and the surgical approach, which can be performed thoracotomically, thoracoscopically, and also with the help of X-ray surgery. The latter method has great potential due to its minimal invasiveness, but requires an experienced endovascular team. The choice of the treatment method requires the attention to the localization of the process, its spreading, the stage of the disease, the presence of complications. Equally important is the age of the patient, the localization of the process, the stage of the disease, as well as the presence of associated diseases. The therapeutic treatment should be determined individually on the basis of the general condition of the patient, the clinical manifestations of the disease and the surgical capabilities of the clinic.*

**Keywords:** *spontaneous hemothorax, prosthetic heart valve, anticoagulant therapy, surgical treatment, massive hemorrhage..*

Спонтанный гемоторакс (СГ) – вид гемоторакса, при котором происходит скопление крови в плевральном пространстве при отсутствии травмы или других причин. Принято выделять следующие группы причин: пневмоторакс (спонтанный гемопневмоторакс); коагулопатия (лекарственная, тромбоастения Гланцмана, гемофилия А); сосудистый генез (артериовенозная мальформация, аневризма аорты, синдром Элерса-Данлоса, болезнь фон Реклингхаузена, заболевания соединительной ткани); синдром Ослера-Рандю-Вебера; неоплазии (ангиосаркома, шваннома, тимома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак лёгких, мезотелиома, герминогенные опухоли); разное (рёберные экзостозы, внедолевые легочные секвестрации, экстрамедуллярный гемопоэз, эндометриоз, двусторонний спонтанный гемоторакс) [1].

Не зависимо от первоначальной причины СГ манифестация случая у кардиохирургических пациентов, принимающих препараты, которые оказывают влияния на свёртывающую систему крови, всегда вызывает особую обеспокоенность. Появление гемоторакса у подобной категории пациентов всегда наводит на мысль о дефектах хирургического гемостаза при выполнении оперативного вмешательства либо о геморрагических осложнениях антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии. В литературе было найдено описания 4 клинических случаев СГ у пациентов, перенёвших протезирование клапана сердца, причиной которых явились передозировка варфарина, разрыв артериовенозной фистулы, разрыв спайки между париетальным и висцеральным листками плевры [2-5].

СГ является редким явлением. Так по данным Kim ES и др. за период наблюдения с 1994 г. по 2006 г. частота СГ составила 1,7% (17 случаев из 983 наблюдений) [6]. По другим данным частота СГ составила 2% (71 случай из 3489 наблюдений) за период 1970-2000 гг. [7]. Описание разрыва межплевральной спайки в качестве этиологического фактора носит единичный характер. S. Singh и др. приводят описание 7 случаев СГ среди мужчин, возникших в результате разрыва межплевральных спаек [8]. Всем пациентам была выполнена заднелатеральная торакотомия, во время которой в 6 случаях обнаружен разрыв спайки между висцеральным и париетальным листком плевры, а в 1 – между париетальным листком плевры и перикардом. Локализации разрыва распределилась следующим образом: 3 случая правая верхняя доля, 1 – правая нижняя доля, 2 – левая верхняя доля, 1 – левая язычная доля. При гистологическом исследовании спаек были выявлены фиброколлагеновые пучки, содержащие толстостенные сосуды.

Также было обнаружено описание клинического случая спонтанного разрыва 11 левой межрёберной артерии после сильного кашля на протяжении нескольких предыдущих дней, который проявился в виде большой гематомы боковой стенки брюшной полости [9].

Приём антикоагулянтов существенно осложняет ведение пациентов со СГ. Кроме этого приём двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрель) также может послужить отягчающим фактором [10].

Возможности хирургического гемостаза достаточно широки и зависят от возможностей лечебного учреждения, сложившихся хирургических традиций и локальных протоколов. У гемодинамически нестабильных пациентов или если скорость кровотечения составляет более 500 мл в первый час и 200-300 мл в час в последующем показано проведение торакотомии. В некоторых случаях следует рассматривать эмболизацию кровоточащего сосуда как приоритетный метод, особенно при лечении сосудистых аномалий [1]. По мнению других авторов, оперативное вмешательство показано при наличии признаков гиповолемического шока, непрерывного кровотечения (> 100 мл в час), компрессия лёгкого из-за большой гематомы в плевральной полости [11]. Там же авторы заключают, что СГ не является абсолютным показанием к оперативному вмешательству [11]. В последнее время набирает всё большую актуальность чрезкожная эмболизация кровоточащих сосудов, которая с развитием техники, возможно, найдёт более широкое применение в качестве гемостатической меры при СГ [9,12-15].

Таким образом, спонтанный гемоторакс, индуцированный разрывом межплевральной спайки, представляет опасное для жизни состояние, особенно если пациент принимает на постоянной основе препараты антикоагулянтной и антитромбоцитарной



направленности. Ранняя диагностика и эффективное лечение, включающее хирургическое вмешательство, могут значительно улучшить прогноз для этих пациентов. Терапевтическая тактика должна определяться индивидуально на основании общего состояния пациента, клинических проявлений заболевания, хирургических возможностей клиники. Однако важно не пропустить оптимальные сроки для оперативного вмешательства, чтобы не производить ненужные переливания препаратов крови.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Patrini D, Panagiotopoulos N, Pararajasingham J, Gvinianidze L, Iqbal Y, Lawrence DR. Etiology and management of spontaneous haemothorax // *J Thorac Dis.* – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 520-526. – DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.50.
2. Doğan NÖ, Pamukçu Günaydın G, Tekin M, Çevik Y. Nontraumatic massive spontaneous hemothorax with concomitant warfarin use // *Case Rep Emerg Med.* – 2013. – № 2013:546024. – DOI: 10.1155/2013/546024.
3. Lopez JC. Intrapleural rupture of a pulmonary arteriovenous fistula // *Am J Forensic Med Pathol.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. :328-329. – DOI: 10.1097/PAF.0b013e318252da20.
4. Barua A, Brown R, Puppala S, O'Regan DJ. Spontaneous hemothorax following cardiac surgery // *J Card Surg.* – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 211–213. – DOI: 10.1111/jocs.12729.
5. Taboada MM, Tubio PA, Ferreira ME, Calvo RA, M Martínez Cereijo J, Alvarez Escudero J. Massive right hemothorax due to idiopathic spontaneous rupture of a phrenic artery following cardiac surgery // *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* – 2018. – Vol. 65, № 5. – P. 291-293. – DOI: 10.1016/j.redar.2017.12.005.
6. Kim ES, Kang JY, Pyo CH, Jeon EY, Lee WB. 12-year experience of spontaneous hemopneumothorax // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 149-153. – PMID: 18577892.
7. Kakaris S, Athanassiadi K, Vassilikos K, Skottis I. Spontaneous hemopneumothorax: a rare but life-threatening entity // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2004. – Vol. 25, № 5. – P. 856-858. – PMID: 15082294.
8. Singh S, Sharma ML, Lone RA, Wani MA, Hussain Z, Mir I, Vimesh P. Idiopathic massive spontaneous hemothorax: adhesion disruption // *World J Surg.* – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 489-491. – DOI: 10.1007/s00268-008-9844-x.
9. Jang JY, Lim YS, Woo JH, Jang JH. Spontaneous rupture of intercostal artery after severe cough // *Am J Emerg Med.* – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 131.e1-3. – DOI: 10.1016/j.ajem.2014.06.033.

10. Luo X, Shi W, Zhang X, Yang X, Wang W, Zeng C, Wang H. Multiple-site bleeding at pleural adhesions and massive hemothorax following percutaneous coronary intervention with stent implantation: A case report // *Exp Ther Med.* – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 2351–2355. – DOI: 10.3892/etm.2018.5685.
11. Inafuku K, Maehara T, Yamamoto T, Masuda M. Assessment of spontaneous hemopneumothorax: Indications for surgery // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2015. – Vol. 23, № 4. – P. 435-438. – DOI: 10.1177/0218492314568105.
12. Carr JA, Vadlamudi V, Azher QS. Intercostal artery aneurysm // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 96, № 5. – P. 1870-1873. – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.02.055.
13. Arai K, Sanada J, Kurozumi A, Watanabe T, Matsui O. Spontaneous hemothorax in neurofibromatosis treated with percutaneous embolization // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – Vol. 30, № 3. – P 477-479. – DOI: 10.1007/s00270-006-0056-1.
14. Töpel I, Steinbauer M, Paetzel C, Kasprzak PM. Endovascular therapy of a ruptured intercostal artery aneurysm // *J Endovasc Ther.* – 2004. – Vol. 11, № 2. – P. 219-221. – DOI: 10.1583/03-1137.1.
15. Kipfer B, Lardinois D, Triller J, Carrel T. Embolization of a ruptured intercostal artery aneurysm in type I neurofibromatosis // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2001. – Vol. 19, № 5. – P. :721-723. – PMID: 11343962.

**Сведения об авторе**

**Шатов Дмитрий Викторович**, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

УДК 616.858-008.6; 612.8; 615.919

© К.В. Карапетян, М.А. Даниелян, О.А. Назарян, И.В. Антонян, М.В. Погосян, Дж. С. Саркисян, 2019

**К.В. КАРАПЕТЯН, М.А. ДАНИЕЛЯН, О.А. НАЗАРЯН,**

**И.В. АНТОНЯН, М.В. ПОГОСЯН, ДЖ.С. САРКИСЯН**

**ВЛИЯНИЕ ЯДА СРЕДНЕАЗИАТСКОЙ КОБРЫ НА НЕЙРОНЫ ЧЁРНОЙ  
СУБСТАНЦИИ НА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА, г. Ереван, Армения

***Резюме.** Болезнь Паркинсона (БП) является самым распространенным двигательным расстройством в широком спектре нейродегенеративных заболеваний, первично происходящим от гибели дофаминергических нейронов чёрной субстанции и нередко связанным с постепенной деградацией личности. Эффективной может стать терапия, направленная на замедление гибели дофаминергических нейронов. Малые дозы различных змеиных ядов обладают нейропротекторными эффектами. Проведено сравнительное изучение морфофункционального состояния клеточных структур чёрной субстанции крыс на ротеноновой модели БП и в сочетании с введением яда среднеазиатской кобры *Naja naja oxiana* (NOX). Анализ результатов исследования показывает, что при введении малых доз яда наблюдается восстановление морфологической картины, положительные изменения структурных свойств нейронов чёрной субстанции по сравнению с моделью болезни Паркинсона. Полученные данные дают основание полагать, что малые дозы яда NOX действуют в качестве нейропротекторного агента.*

***Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, чёрная субстанция, яд среднеазиатской кобры *Naja naja oxiana* (NOX), нейропротекция.*

**K.V. KARAPETYAN, M.H. DANIELYAN, O.H. NAZARYAN,**

**I.V. ANTONYAN, M.V. POGHOSYAN, J.S. SARKISSIAN**

**EFFECTS OF CENTRAL ASIA COBRA VENOM ON NEURONS OF THE SUBSTANTIA  
NIGRA ON PARKINSON'S DISEASE**

L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Yerevan, Armenia

***Abstract.** Parkinson's disease (PD) is the most common movement disorder in a wide range of neurodegenerative diseases, primarily resulting from the death of the dopaminergic neurons of the substantia nigra and associated with the gradual degradation of the individual. Therapy aimed at slowing down the death of dopaminergic neurons can be effective. Low doses of various snake venoms have neuroprotective effects. A comparative study of the morphofunctional state of the cellular structures of rats substantia nigra neurones of the PD rotenone model and also*

*on this model with treatment by poison of the Central Asian cobra Naja naja oxiana (NOX) has been carried out. Analysis of these researches shows that when a low doses of poison are injected, a morphological characteristics are restored. Positive changes in the structural properties of the substantia nigra neurons as compared with that in Parkinson's disease model are obvious. The data obtained suggest that small doses of NOX poison act as a neuroprotective agent.*

**Keywords:** *Parkinson's disease, substantia nigra, the Central Asian cobra Naja naja oxiana venom (NOX), neuroprotection.*

**Актуальность.** Согласно одному из последних обзоров [21], посвященному патофизиологии болезни Паркинсона, она признана в качестве распространенного нейродегенеративного заболевания движения, происходящего от гибели дофаминергических нейронов чёрной субстанции, откуда, проецируясь через дорзальный стриатум, развивается градуальная дисфункция клеток моторной системы. Развитие поражений, вызывающих болезнь Паркинсона, происходит медленно, но они неизбежно прогрессируют [9; 14]. Поражения нервных клеток происходят по так называемому абитрофическому типу (прогрессирующая потеря жизнеспособности, постепенная дегенерация, приводящая к патологическим состояниям и утрате функций) и преимущественно проявляются в образованиях, входящих в экстрапирамидную и вегетативную нервную систему [2; 19]. Кардинальные симптомы большинства пациентов сводятся к брадикинезии, тремору в покое, ригидности, психическим нарушениям [24]. В качестве нейропатологических критериев болезни Паркинсона, помимо типичных моторных синдромов, характеризуется тельцами Леви в дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции, с истощением их эфферентов, последующим исчезновением дофамина в стриатуме и дистрофическими нейритами сохранившихся нейронов [8; 14; 29; 30]. Представляет интерес тот факт, что дофаминергические нигральные нейроны пигментированы благодаря аккумуляции оксидативного метаболизма нейротрансмиттера дофамина. Ускорение гибели дофаминергических нейронов чёрной субстанции триггируется процессами, включающими источники оксидативного стресса [7]. Поэтому, эффективной может стать терапия, направленная как на замедление гибели дофаминергических нейронов, так и на исключение прогрессии недофаминергических симптомов [31]. Большое значение для нейропротекции представляют змеиные яды, в частности, протекторные эффекты змеиных ядов семейства аспидовых Elapidae (среднеазиатская кобра – Naja naja oxiana). Известно о действии ядов различных змей на активность фермента фосфолипазы A2, важного фактора протекции клетки от окислительного повреждения мембран [12; 16]. В отношении применения

змеиных ядов при нейродегенерации изучены таковые из семейства Elapidae, на основе дендротоксинов, из которых синтезированы соединения, адаптивно контролирующие возбудимость поврежденных нейронов при нейродегенеративных заболеваниях, чем обеспечивается, как повышение их активности, так и подавление (активаторами  $K^+$  каналов в качестве противосудорожных препаратов при эпилепсии) [11]. Помимо того, дендротоксины триггируют повторный запуск в нейронах, содействуя высвобождению передатчика [18].

Данное исследование направлено на выявление протекторного действия малых доз яда среднеазиатской кобры *Naja naja oxiana* (NOX) на модели болезни Паркинсона, индуцированной ротеноном. Проводились морфофункциональные исследования двух (компактной и ретикулярной) частей чёрной субстанции интактных крыс, на модели болезни Паркинсона спустя 4 недели и на модели болезни Паркинсона спустя 4 недели с инъекцией яда в течение 2-х недель.

**Материал и методы.** Ротеноновая модель БП признана в качестве надежной для изучения механизмов повреждения дофаминергических нейронов и оценки нейрохимических, иммуногистохимических, поведенческих и когнитивных проявлений, в особенности, до 4 недель выживания [22]. Эксперименты проводили в 3-х сериях на 15 зрелых разнополых крысах Альбино (200-250 г): 1) ложнооперированные (5 крыс, контроль), инъекцированные стерильной дистиллированной водой в сочетании с в/м введением изотонического раствора NaCl; 2) инъекцированные унилатерально ротеноном (12  $\mu$ г в 0.5  $\mu$ л димексида со скоростью 0.1  $\mu$ л/мин.) в “medial forebrain bundle” по координатам (AP+0.2,  $L \pm 1.8$ , DV 8 мм) стереотаксического атласа [23] (5 крыс) с в/м введением физиологического раствора через день в течение 2 недель и выдержанных до острого эксперимента 4 недели; 3) инъекцированные ротеноном унилатерально аналогично группе (2) в сочетании с в/м инъекцией яда NOX (5% от LD50 = 1 мг/кг) через день в течение 2 недель и выдержанные 4 недели (5 крыс). Операции проводили под пентобарбиталовым наркозом (40 мг/кг в/б). Животных содержали в одинаковых условиях в течение всего послеоперационного времени до острого (гистохимического) эксперимента. Все работы с животными были проведены в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU) и одобрены этическим Комитетом ЕГМУ им. М. Гераци.

С целью изучения морфофункционального состояния клеточных структур чёрной субстанции крыс был применён гистохимический метод выявления активности  $Ca^{2+}$ -зависимой кислой фосфатазы (КФ) [1]. Животные были наркотизированы нембуталом (40-45 мг на 1 кг веса, внутривенно) с последующим изъятием мозга, который фиксировали в

5% растворе нейтрального формалина в течении 48 часов при +4°C. Производили ленточные серийные срезы головного мозга во фронтальной плоскости от лобного полюса полушарий до спинного мозга. Замороженные срезы, толщиной 40-50 мкм, согласно требованиям дальнейшей обработки, переносились в заранее свежеприготовленные соответствующие инкубационные смеси, предназначенные для выявления активности  $Ca^{2+}$ -зависимой КФ. Последующие съемки полученных препаратов производились с помощью фотоаппарата OPTON M-35 и с помощью фотонасадки AmScore MU800 через микроскоп OPTON (West Germany).

**Результаты исследования.** Чёрная субстанция, являясь филогенетически довольно древним образованием, имеет сложную структуру. Она состоит из ретикулярной и компактной частей (Рис. 1 а). Основной частью чёрной субстанции являются средних размеров мультиполярные нейроны с диффузным распределением хромотофильного вещества цитоплазмы, богатые пигментом нейромеланином, и миелиновые волокна, в петлях которых располагаются редкие крупные клетки. Согласно результатам наших исследований, у контрольных животных ретикулярная (SNr) и компактная части чёрной субстанции (SNc) состоят из клеток весьма разнообразной формы – треугольные, вытянутые, полигональные (Рис. 1 А-В; Рис. 2 А-В). Мелкозернистый и глыбчатый меланин заполняет почти всю цитоплазму нервных клеток чёрной субстанции (Рис. 1 В; Рис. 2 В). Все клетки содержат длинные аксоны, имеют несколько умеренно или слабо ветвящихся отростков. Осадок фосфата свинца в виде гранул отчётливо виден отростках (Рис. 1 Б, В; Рис. 2 Б, В). В аксонах мультиполярных клеток SNc наблюдаются чередующиеся светлые и тёмные участки, что создает впечатление поперечной исчерченности (Рис. 1 В). Вероятно, эти тёмные точки соответствуют местам высокой активности КФ. В нейронах обеих частей чёрной субстанции наблюдается высокий уровень метаболизма, подобное наблюдается также в нейронах голубого пятна. Вероятно, высокий уровень метаболизма связан с норадренергической и пигментообразовательной функцией этих структур, а также с симпатической нервной системой [3; 4]. В чёрной субстанции сосредоточено крупное скопление дофаминсодержащих нейронов. Полагают, что дофаминергическая система участвует в развитии эмоциональных реакций, в организации стереотипного и сложного двигательного поведения, а также в регуляции нейроэндокринных и висцеральных функций [5; 6].

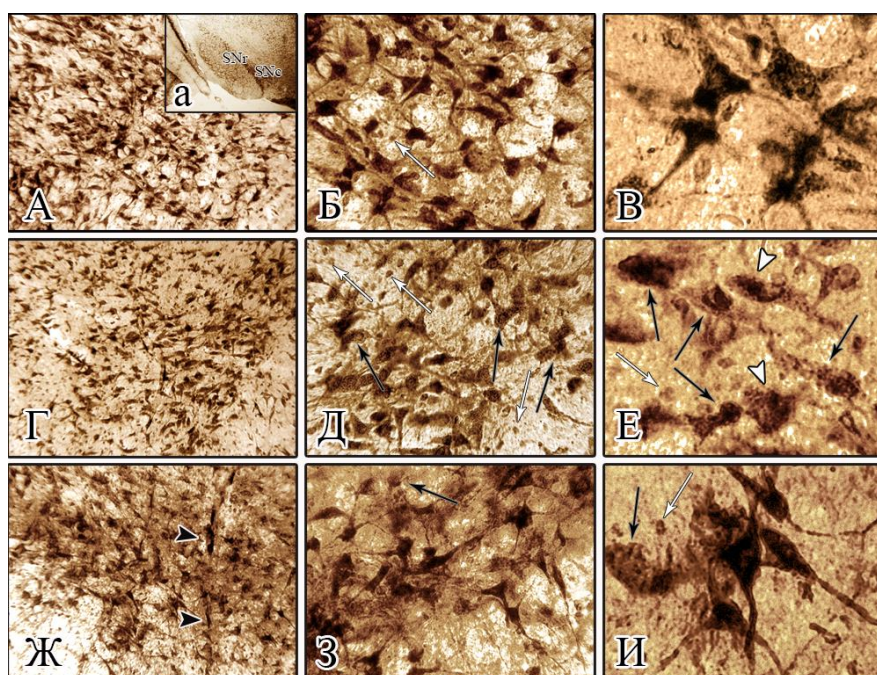
Кроме того, у контрольных крыс SNc и SNr пронизаны кровеносными сосудами, что говорит о высокой роли ее компонентов в системе координации жизнедеятельности. Показана тесная связь клеточных структур чёрной субстанции с кровеносными сосудами,

отражающая высокий уровень обменных процессов в данном отделе мозга. Среди нейронов черной субстанции наблюдается реакция ядер глиальных клеток (Рис. 1 А; Рис. 2 А).

Изучение морфофункционального состояния чёрной субстанции в условиях ротеноновой интоксикации показало нарушение нейроархитектоники. По сравнению с нормой отмечается уменьшение плотности нейронов. Поражение нервной клетки сопровождается лизисом гранул хроматофильного вещества (тигроида) цитоплазмы вплоть до ее просветления, в телах поврежденных нейронов осадок фосфатат свинца распределен в основном гомогенно. Хроматолиз базофильного вещества цитоплазмы наблюдается в разной степени выраженности: сегментарный, перинуклеарный (Рис. 1 Д, Е; Рис. 2 Д, Е). Фосфатазная активность в цитоплазме клеток снижена, что свидетельствует о понижении метаболизма в нейронах обеих частей черной субстанции. Наблюдается депигментация нейронов обеих частей чёрной субстанции, встречаются клетки с полным отсутствием меланина (Рис. 1 Д, е; Рис. 2 Д, Е). У клеток нарушена полигональная форма, не наблюдается чёткого разграничения групп клеток. У некоторых клеток SNc характерная полигональная форма сменяется на шарообразную из-за набухания тел (Рис. 1 Е). Контуры клеток становятся неправильными, нечёткими, появляются участки, где клеточная оболочка неразличима, не просматривается граница между телом и отростками (Рис. 1 Е). В целом, у нейронов реагируют длинные отростки, но фосфатазная активность в них снижена, и осадок фосфата свинца в них пылевидный или мелкозернистый. В некоторых случаях от тел нейронов отходит короткий утолщённый отросток. Дендриты представлены в виде коротких обрубков. У таких нейронов крупно-глыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределен в теле клетки, свидетельствующий о возможном полном распаде (Рис. 1 Е). У большинства клеток отмечается деформация и набухание ядра, имеющего нечеткие контуры. Ядро постепенно перемещается к одному из полюсов клетки, темное ядрышко при этом также нередко принимает эксцентричное положение. У клеток SNr также нарушена полигональная форма (Рис. 2 Г-Е), они в основном гипертрофированы и принимают веретенообразную форму, отмечается нечёткость контуров, цитоплазма депигментированна и светлая из-за лизиса хроматофильного вещества. Ядро увеличено и занимает эксцентричное положение, отмечается краевой гиперхроматоз ядра. На светлом фоне ядра выявляется темное ядрышко. В гипертрофированных и веретенообразных нейронах тёмноокрашенный крупно-глыбчатый осадок фосфата свинца неравномерно распределён по телу клетки, из-за чего не просматривается граница между телом и отростками (Рис. 2 Д, Е). Среди бесформенных дегенерированных нейронов обеих частей чёрной субстанции чётко выделяются в значительном количестве гомогенно окрашенные ядра глиальных клеток (Рис. 1 Д, Е; Рис. 2

Д, Е). Патологические сдвиги в нейронах чёрной субстанции приводят к реакции сателлитной нейроглии. Возможно имеет место защитная реакция глиальных клеток по отношению к нейронам, что отвечает современным представлениям о существовании тесного взаимодействия между нейронами и глиальными клетками. Как известно, нейроглия может играть нейропротекторную роль и усиливать процесс восстановления клеток [28]. Она играет важную роль в выживании нейронов и вовлекается в регуляцию ионного состава окружающей среды, необходимого для физиологической функции нейронов [20].

**Рисунок 1.**



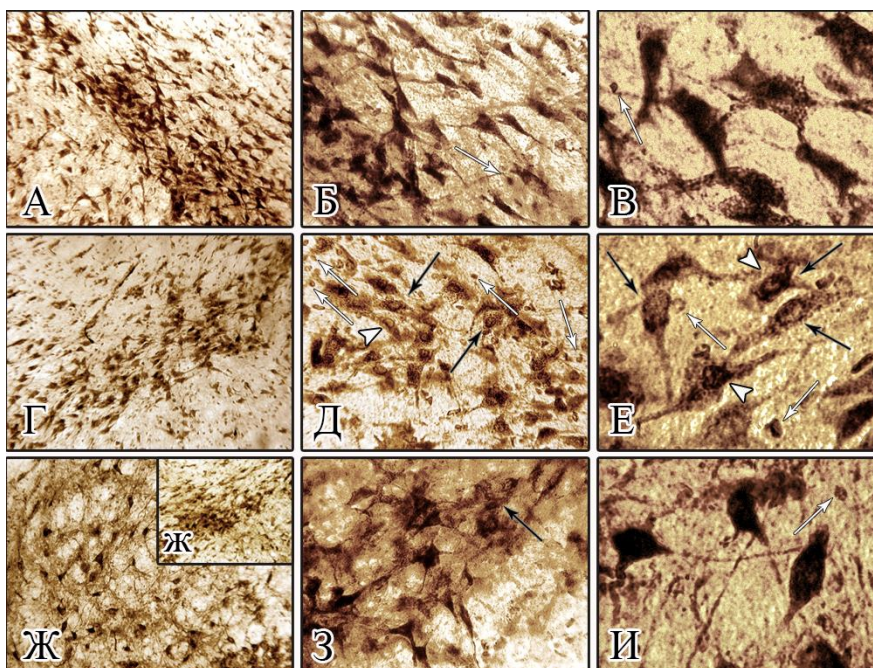
**Рис. 1. Микрофотографии клеточных структур компактной части чёрной субстанции контрольных (А-В) и экспериментальных (Г-И) крыс (Г-Е - в условиях ротеноновой интоксикации; Ж-И - в условиях ротеноновой интоксикации в сочетании с регулярным введением малых доз яда NOX в течение 2-х недель; SNc - компактная часть чёрной субстанции; SNr - ретикулярная часть чёрной субстанции). Г-Е - нарушение формы, просветление цитоплазмы, эктопия ядра и утолщение отростков; Ж-И – положительные изменения структурных свойств нейронов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме и отростках нейронов, чёткие контуры, ядра центрально расположены (чёрная стрелка – хроматоллиз; белая стрелка – ядра глии; белая головка стрелки – эксцентрично расположенное ядро; черная головка стрелки – сосуд с перицитами).**

**Оптич.ув.: ×25 (а); ×160 (А, Г, Ж); ×400 (Б, Д, З); ×1000 (В, Е, И).**

Таким образом, ротеноновая интоксикация мозга, помимо гибели нейронов и депигментации чёрной субстанции, приводит к резким морфологическим изменениям внутриклеточных структур, свидетельствующим о грубых метаболических нарушениях.



Рисунок 2.



**Рис. 2. Микрофотографии клеточных структур ретикулярной части чёрной субстанции контрольных и экспериментальных крыс (Г-Е - в условиях ротеноновой интоксикации; Ж-И - в условиях ротеноновой интоксикации в сочетании с регулярным введением малых доз яда NOX в течение 2-х нед.). Г-Е - нарушение формы, веретенообразные дегенерированные клетки с нечёткими контурами, просветленной и депигментированной цитоплазмой, краевым гиперхроматозом; глиоз; Ж-И - положительные изменения структурных свойств нейронов, высокая фосфатазная активность в цитоплазме и отростках нейронов, чёткие контуры, ядра центрально расположены) (чёрная стрелка – хроматолиз; белая стрелка – ядра глии; белая головка стрелки – эксцентрично расположенное ядро).  
 Оптич.ув.: ×160 (А, Г, Ж); ×400(Б, Д, З); ×1000 (В, Е, И).**

Отмечаются разной степени поражения клеточных структур чёрной субстанции. По нашим данным, морфогистохимическая картина нейронов чёрной субстанции после ротеноновой интоксикации выявляет изменения по типу аксональной реакции или ретроградной дегенерации (первичного раздражения нервной клетки). Обычно это состояние является обратимым клеточным процессом, однако, при углублении нейродегенеративного процесса, оно может перейти уже в необратимые формы клеточной патологии.

Анализ морфогистохимических данных показал, что у животных, получивших инъекцию ротенона в сочетании с инъекцией яда NOX, полигональность формы клеток обеих частей чёрной субстанции в основном не восстановлена, но есть тенденция к восстановлению характерных для нейронов размеров (Рис. 1 Ж-И; Рис. 2 Ж-И). У большинства из них просматриваются светлоокрашенные центрально расположенные ядра, которые выделяются на фоне гиперхромной цитоплазмы, выявляются тонкие длинные

отростки, что указывает на частичное восстановление их связей с соседними клетками и другими областями мозга. В этих клетках внутрицитоплазматические грануляции образуют спиралевидные или глыбчатые образования, что характерно для первично раздражённых нейронов, находящихся на пути к восстановлению (Рис. 1 З, И; Рис. 2 И). На фоне сохранивших форму и размеры клеток местами выявляются пораженные нейроны, в которых активность КФ слабая, отростки не выявляются, однако заметны ядра и вокруг оболочки обнаруживаются синаптосомы (Рис. 1 З). В ряде случаев наблюдаются клетки, у которых прослеживаются короткие отростки, они интенсивно окрашены и их ядра эктопированы, смещены к периферии (Рис. 1 Ж, З; Рис. 2 Ж, З). Среди крупных нейронов реагируют мелкие округлые клетки. Увеличивается число клеток с сопровождающими волокнами (Рис. 1 И; Рис. 2 Ж, З). В целом, под воздействием яда NOX наблюдается морфологическая картина нейронов черной субстанции, близкая к норме. Сильно реагируют расширенные сосуды, пронизывающие черную субстанцию (Рис. 1 Ж; Рис. 2 Ж). На стенках сосудов чётко и интенсивно окрашиваются темные перициты, которые своими хорошо выявляемыми отростками охватывают сосуд (Рис. 1 Ж). То есть, при введении яда NOX имеет место очевидное улучшение васкуляризации. В межклеточном пространстве, на фоне сохранившихся и частично поражённых нейронов чёрной субстанции обнаруживаются ядра глиальных клеток, имеет место защитная реакция глиальных клеток по отношению к нейронам.

Таким образом, при регулярном введении яда NOX сразу после инъекции ротенона морфологическая картина нейронов обеих частей чёрной субстанции близка к таковой у интактных животных, наблюдается картина частичного восстановления морфофункционального состояния клеточных структур чёрной субстанции - положительные изменения структурных свойств нейронов, увеличение плотности расположения клеток. Наряду с нейронами, находящимися на пути к восстановлению, встречаются поражённые клетки, форма и размеры которых не соответствуют интактным животным, хотя контуры уже выявляются. У большинства клеток реагируют длинные отростки и на телах нейронов выявляются синаптосомы, что важно для восстановления связей чёрной субстанции с другими областями мозга и соседними нейронами, то есть для восстановления межклеточных контактов. Бросается в глаза усиление васкуляризации. По сравнению с нормой наблюдается повышение фосфатазной активности в цитоплазме и ядре клеток, что говорит об активации обменных процессов, направленных на поддержание нарушаемого в результате ротеноновой интоксикации гомеостаза организма.

**Обсуждение результатов.** Болезнь Паркинсона представляет собой раннее старение нервных центров, начинающееся в экстрапирамидных (преимущественно, бледный шар и

чёрная субстанция) и вегетативных образованиях; это старение продолжается в форме диффузных патологических процессов, которые постепенно охватывают другие образования [33]. Последние данные показывают, что системная дисфункция нейронов может привести к непрерывной дегенерации клеток и, возможно, вызывать патофизиологические стресс. Наконец, возможно, что возраст и факторы окружающей среда вместе вызывают клеточный стресс, ведущий к нарушению компенсаторных механизмов и, в конечном итоге, к клиническому паркинсонизму с хроническими нейрональными дисфункциями [10]. Поражения нервных клеток происходят по так называемому абитрофическому типу. Пораженные нервные клетки подвергаются сильно выраженной атрофии, которая может привести к их исчезновению. Параллельно с этим, внутри клеток происходят значительные изменения цитоплазмы и ядра. Состояние хроматофильных зерен подвергается глубоким изменениям. Нервные клетки чёрной субстанции, содержащие пигмент меланин, поражаются выборочно и почти постоянно при болезни Паркинсона. Перикарион подвержен прогрессирующей атрофии. Согласно литературным данным, при болезни Паркинсона имеет место значительное понижение (на 70 %) числа меланизированных нейронов в результате дегенерации нигростриального тракта и резкого падения концентрации предшественника нейромеланина дофамина [15]. В конечных этапах нейронального распада чёрный пигмент в массивных количествах освобождается из разрушающихся клеток и захватывается меланофагами. Меланиновый пигмент может быть диссеминирован в участке поражений и вне клеточных элементов.

В пораженных областях отмечаются также значительные изменения глии, проявляющиеся прогрессирующими и регрессирующими процессами. При любой нейродегенерации в настоящее время глие приписывается первостепенная роль. Доказано, что глиальные клетки [25; 27], в том числе олигодендроциты [26; 32], имеют активный вклад в инициацию и прогрессию болезни Паркинсона, поэтому нейроглиальное взаимодействие приобретает значение в патогенезе нейродегенеративной болезни. Так, длительное воздействие ротенона усиливает нейровоспалительные процессы через повышение плотности определенного астроглиального рецепторного тока [17]. Астроциты регулируют уровень глутаматного релизинга (обеспечивая его низкий уровень), тем самым снимая глутаматную токсичность в стриатных нейронах и обеспечивают компенсацию недостатка дофамина. Иными словами, астроциты существенны для поддержания гомеостаза экстраклеточной среды: регулируют усвоение глутамата, играют важную роль в синаптогенезе и синаптической пластичности [13]. Т.е. реактивный глиоз обеспечивает компенсацию недостатка дофамина при болезни Паркинсона.

Результаты исследований по применению яда NOX после ротеноновой инъекции дают основание предположить, что при введении яда наблюдаются положительные изменения структурных свойств нейронов компактной и ретикулярной частей чёрной субстанции по сравнению с ротеноновой моделью болезни Паркинсона. Есть тенденция к нормальной морфологической картине. Итак, проведённые нами исследования показывают, что в благоприятных условиях при своевременном и энергичном лечении значительная часть клеточных изменений является обратимой. Полученные данные дают основание полагать, что малые дозы яда NOX действуют в качестве нейропротекторного агента, что предусматривает необходимость дальнейших исследований с целью выявления механизмов воздействия и предложения для терапии болезни Паркинсона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Меликсетян И.Б. Выявление активности  $Ca^{2+}$ -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс / Морфология (Санкт-Петербург), 2007, Т.131, № 2, С. 77-80.
2. Никулеску И.Т.(ред). Патоморфология нервной системы / Изд.: Медицинское издательство, Бухарест, 1963, 987с.
3. Саркисян И.Г. Электрофизиологический анализ вызванных ответов соматосенсорной коры при повреждении голубого пятна / ДАН Армении, 1999, Т.99, № 4, С. 392-395.
4. Ханбабян М.В. Норадренергические механизмы мозга / Издательство "Наука". Ленинград, 1981, 123с.
5. Шарова И.Х. Зоология беспозвоночных / М.: Гуманит. изд.центр ВЛАДОС, 2002, 592 с.
6. Шульговский В.В. Физиология центральной нервной системы / Учебник, М., МГУ, 1997, 397с.
7. Bolam, J.P.; Pissadaki, E.K. Living on the Edge with Too Many Mouths to Feed: Why Dopamine Neurons Die / Mov. Disord. 2012, V. 27, P. 1478–1483.
8. Braak H., Del Tredici K., Rub U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / Neurobiol. Aging 2003, V. 24, P. 197–211.
9. Brooks D.J. Neuroimaging in Parkinson's Disease / The Journal of the American Society for Experimental, NeuroTherapeutics, 2004, V. 1, P. 243–254.
10. Chesselet M.F., Richter F. Modelling of Parkinson's Disease in Mice / Lancet Neurol., 2011, V.10 (12), P. 1108–1118. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70227-7.
11. Cook N.S. (ed.) Potassium channels: structure, classification, function and therapeutic potential. "Ellis Horwood Ltd.". Chichester, 1990, P. 181.-255.
12. [Costa S.K.](#), [Esquisatto L.C.](#), [Camargo E.](#), [Gambero A.](#), [Brain S.D.](#), [De Nucci G.](#), [Antunes E.](#) Comparative effect of *Phoneutria nigriventer* spider venom and capsaicin on the rat paw oedema / Life Sci., 2001, V. 69, P. 1573–1585.
13. Dervana A.G., Meshul C.K., Bealesa M., McBeand G.J., Moore C., Totterdelle S., Snyder A.K., Meredith G.E. Astroglial plasticity and glutamate function in a chronic mouse model of Parkinson's disease / Experimental Neurology 2004, V. 190, P. 145– 156.

14. Fahn S., Sulzer D. Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson Disease / J. of The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2004, V. 1, P. 139–154.
15. Faucheux B.A., Martin M.E., Beaumont C., Hauw J.J., Agid Y., Hirsh E.C. Neuromelanin associated redox-active iron is increased in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease / J. Neurochem., 2003, V. 86, № 5, P.1142-1148.
16. Faure G. Natural inhibitors of toxic phospholipases A<sub>2</sub> / Biochimie, 2000, V. 82, P. 833-840.
17. Gao X.F., Wang W., Yu Q., Burnstock G., Xiang Z.H., He C. Astroglial P2X7 receptor current density increased following long-term exposure to rotenone / Purinergic Signal.- 2011, Vol. 7, № 1, P. 65-72.
18. Harvey L. Defining and Measuring Employability / Quality in Higher Education, 2001, V. 7, № 2, P. 97-109.
19. Kalaitzakis M.E., Graeber M.B., Gentleman S.M., Pearce R.K. Controversies over the staging of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease / Acta Neuropathol., 2008, V. 116, P. 125-128.
20. Moonen G., Rogister B., Leprince P., Rigo J.M., Delree P., Lefebvre P.P., Schoenen J. Neuro-glial interactions and neural plasticity / Prog. Brain Res., 1990, V. 86, P. 63–73.
21. Moore D.J., West A.B., Dawson V.L., Dawson T.M. Molecular Pathophysiology of Parkinson's Disease. Annu. Rev. Neurosci. 2005, V. 28, P. 57–87.
22. Moreira C.G., Barbiero J.K., Ariza D., Dombrowski P.A., Sabioni P., Bortolanza M., Cunha C.D., Vital M.A., Lima M.M. Behavioral, neurochemical and histological alterations promoted by bilateral intranigral rotenone administration: A new approach for an old neurotoxin / Neurotox. Res., 2012, V. 21, № 3, P. 291-301.
23. Paxinos G., Watson C. The rat Brain in Stereotaxic Coordinates / Elsevier, Academic Press, 5th ed., 2005, 367p.
24. Schapira, A.H. Etiology and Pathogenesis of Parkinson Disease / Neurol. Clin., 2009, V. 27, P. 583–603.
25. Schmidt S., Linnartz B., Mendritzki S., Sczegan T., Lübbert M., Stichel C., Lübbert H. Genetic mouse models for Parkinson's disease display severe pathology in glial cell mitochondria / In: Human Molecular Genetics, 2011, V. 20, P. 1197 - 1211.
26. Shults C.W., Rockenstein E., Crews L., Adame A., Mante M., Larrea G., Hashimoto M., Song D., Iwatsubo T., Tsuboi K., Masliah E. Neurological and neurodegenerative alterations in a transgenic mouse model expressing human alpha-synuclein under oligodendrocyte promoter: implications for multiple system atrophy / Journal of Neuroscience, 2005, V. 25, № 46, P. 10689-10699.
27. Stichel C.C., Zhu X.-R., Bader V., Linnartz B., Schmidt S., Lübbert H. Mono- and double-mutant mouse models of Parkinson's disease display severe mitochondrial damage / Human Molecular Genetics, 2007, V. 16, № 20, P. 2377-2393.
28. Streit W.J., Conde J.R., Fendrick S.E., Flanary B.E., Mariani C.L. [Role of microglia in the central nervous system's immune response.](#) / Neurol Res., 2005, V.27, N.7, P.685-691.
29. Wakabayashi K., Engelender S., Yoshimoto M., Tsuji S., Ross C.A., Takahashi H. Synphilin-1 Is Present in Lewy Bodies in Parkinson's Disease / Ann. Neurol. 2000, V. 47, P. 521–523.

30. Wirdefeldt, K.; Adami, H.O.; Cole, P.; Trichopoulos, D.; Mandel, J. Epidemiology and Etiology of Parkinson's Disease: A Review of the Evidence / Eur. J. Epidemiol., 2011, V. 26, P. 1–58.
31. Yacoubian, T.A.; Standaert, D.G. Targets for Neuroprotection in Parkinson's Disease / Biochim. Biophys. Acta, 2009, 1792, P. 676–687.
32. Yazawa I., Giasson B.I., Sasaki R., et al. Mouse model of multiple system atrophy  $\alpha$ -synuclein expression in oligodendrocytes causes glial and neuronal degeneration / Neuron, 2005, V. 45, № 6, P. 847-859.
33. Zhong P., Hu Z., Jiang H., Yan Z, Feng J. Dopamine Induces Oscillatory Activities in Human Midbrain Neurons with Parkin Mutations / Cell Rep., 2017 May, V. 2;19(5), P. 1033-1044. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.023.

#### **Сведения об авторах**

**Карапетян Кристина Ваниковна** - младший научный сотрудник лаборатории гистохимии и электронной микроскопии, соискатель, Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА, Армения, 0028 Ереван, ул. Бр.Орбели, 22.

**Даниелян Маргарита Арутюновна** - научный сотрудник лаборатории гистохимии и электронной микроскопии, к.б.н., Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН, Армения, 0028 Ереван, ул. Бр.Орбели, 22.

**Назарян Офелия Амбарцумовна** – старший научный сотрудник лаборатории гистохимии и электронной микроскопии, к.б.н., Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН, Армения, 0028 Ереван, ул. Бр.Орбели, 22.

**Антонян Инна Валерьевна** - старший лаборант лаборатории гистохимии и электронной микроскопии, Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА, Армения, 0028 Ереван, ул. Бр.Орбели, 22.

**Погосян Михаил Валерьевич** - научный сотрудник лаборатории физиологии компенсации ЦНС, к.б.н., Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА, Армения, 0028 Ереван, ул. Бр.Орбели, 22.

**Саркисян Джон Саркисович** – заведующий лабораторией физиологии компенсации ЦНС, д.б.н., профессор, Институт физиологии им. акад. Л.А. Орбели НАН РА, Армения, 0028 Ереван, ул. Бр.Орбели, 22.



**СБОРНИК НАУЧНЫХ СТАТЕЙ УЧАСТНИКОВ  
ЕВРАЗИЙСКОГО КОНГРЕССА ПО АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ И  
КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ 17-18 ОКТЯБРЯ 2019 ГОДА, Г. УФА**

***Редакционная коллегия:***

доктор медицинских наук, профессор **Г.М. Хасанова** (отв. редактор)

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **А.В. Тутельян**

доктор медицинских наук, профессор **Д.А. Валишин**

УДК 616.9

© Амплеева Н.П., Павелкина В.Ф., Зорькина С.Н., Альмяшева Р.З., Баткова С.В., 2019

**АМПЛЕЕВА Н.П., ПАВЕЛКИНА В.Ф., ЗОРЬКИНА С.Н., АЛЬМЯШЕВА Р.З.,  
БАТКОВА С.В.**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОРОВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ**

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Россия

***Аннотация.** Диареи норовирусной этиологии в течение многих лет являются частой причиной кишечных инфекций во всем мире. Нами проведено изучение отдельных эпидемиологических показателей, клинических проявлений данного заболевания у взрослых больных, госпитализированных в ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская инфекционная клиническая больница» г. Саранска в 2017 и 2018 годах.*

***Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, норовирусная инфекция.*

**AMPLEEEVA N.P., PAVELKINA V.F., ZORKINA S.N., ALMASHEVA R.Z.,  
BATKOVA S.V.**

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NOROVIRUS  
INFECTION**

Mordovia State University, Saransk, Russia

***Abstract.** Diarrhea of norovirus etiology has been a common cause of intestinal infections worldwide for many years. We conducted a study of individual epidemiological indicators, clinical manifestations of the disease in adult patients hospitalized in the infectious diseases hospital in Saransk in 2017 and 2018.*

***Key words:** acute intestinal infection, norovirus infection.*

**Актуальность.** Инфекционные диареи являются одним из частых поводов для обращения за медицинской помощью [1, 2, 5, 9, 10]. В последнее десятилетие в различных регионах все чаще регистрируются массовые вспышки и даже эпидемии острых кишечных инфекций (ОКИ), приводя к 1,45 млн. ежегодных смертей во всем мире [6, 9, 10]. Высокий уровень заболеваемости определяет важность данной проблемы, необходимость этиологической диагностики и своевременной терапии. В связи с расширением



диагностических возможностей увеличилась расшифровка кишечных инфекций. С каждым годом все больше диагностируется ОКИ вирусной этиологии [1, 2]. По данным отечественной и зарубежной литературы, до 70% гастроэнтеритов в холодное время года вызвано вирусами [3, 7]. Вирусная диарея – полиэтиологическая группа острых инфекций. Среди выявляемых вирусных агентов наиболее распространенными являются рота-, норо-, и астровирусы (реже – аденовирусы группы F (40-й и 41-й серотипы), энтеровирусы и др.) [4, 7]. В структуре ОКИ вирусной этиологии ротавирусная инфекция занимает первое место, норовирусная – второе [2, 9]. Однако частота встречаемости отдельных вирусных гастроэнтеритов и степень их тяжести, по данным разных авторов, имеют существенные различия [1, 2].

Норовирусы в настоящее время считаются одной из частых причин спорадических случаев (10-15% от всех случаев ОКИ) и вспышек гастроэнтеритов в разных странах [1, 4, 9].

Норовирусная инфекция – острая вирусная инфекционная болезнь, характеризуется умеренной интоксикацией, поражением желудочно-кишечного тракта по типу острого гастроэнтерита и доброкачественным течением [2, 11]. В то же время описаны тяжелые случаи болезни с неблагоприятным исходом у детей и пожилых (более 200 тыс. летальных исходов в мире ежегодно) [10, 12, 13]. Доказано наличие хронической норовирусной инфекции у пациентов с иммунодефицитом [13].

С момента введения учета норовирусной инфекции в РФ показатель заболеваемости ежегодно увеличивается. В 2017 году он составил 21,19 на 100 тыс. населения, что на 36,6% превышает показатель 2016 года и в 3 раза – среднемноголетнее значение, что связано преимущественно с увеличением объемов лабораторных исследований [4]. В Республике Мордовия (РМ) также ежегодно выявляются ОКИ норовирусной этиологии [2].

**Цель работы.** Изучить течение норовирусной инфекции у взрослых пациентов, госпитализированных в ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница» («РИКБ») г. Саранска в 2017 – 2018 годах.

**Материал и методы.** Проанализированы медицинские карты больных с острыми кишечными инфекциями, проходивших лечение в ГБУЗ РМ «РИКБ» г. Саранска в 2017-2018 гг.

Диагноз норовирусная инфекция выставлялся при наличии симптомов общей интоксикации и диарейного синдрома, специфическая лабораторная диагностика проводилась с помощью иммуноферментного анализа (определение антигена вируса в копро материале больных) (ВЕКТОР-БЕСТ, г. Новосибирск).

При проведении статистического анализа данных использовали статистические пакеты «Statistica for Windows 7.0». Вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности (M), ошибку средних величин (m). Частотные признаки (число лиц с наличием или отсутствием признака) выражались в процентах.

**Результаты и обсуждение.** Нами проанализировано 118 медицинских карт пациентов с норовирусной инфекцией, госпитализированных в стационар в 2017 (31 карта) и в 2018 гг. (87 карт). Исследования показали, что за указанный период данное заболевание протекало в виде моноинфекции в 54,24% случаев. Следует отметить, что микст-инфекция отмечена достаточно в большом проценте случаев и была обусловлена комбинацией двух и более патогенов. Особенно часто в кале пациентов одновременно выявлялись антигены норовируса и ротавируса (22,03%). Комбинация норовирус – *S. enteritidis* зарегистрирована в 13,56%, норовирус – ротавирус – *S. enteritidis* в 7,63%, норовирус – *S. glostrup* в 1,69%, норовирус – ротавирус – *Shigella flexneri* в 0,85% случаев.

Среди пациентов с норовирусной инфекцией и в случаях микст-инфекции заболевание чаще регистрировалось у женщин (52,50%).

Анализ возрастной структуры пациентов показал, что основное количество пациентов были в возрасте от 18 до 30 лет (42,4 %) (рис.1 или табл. 1).

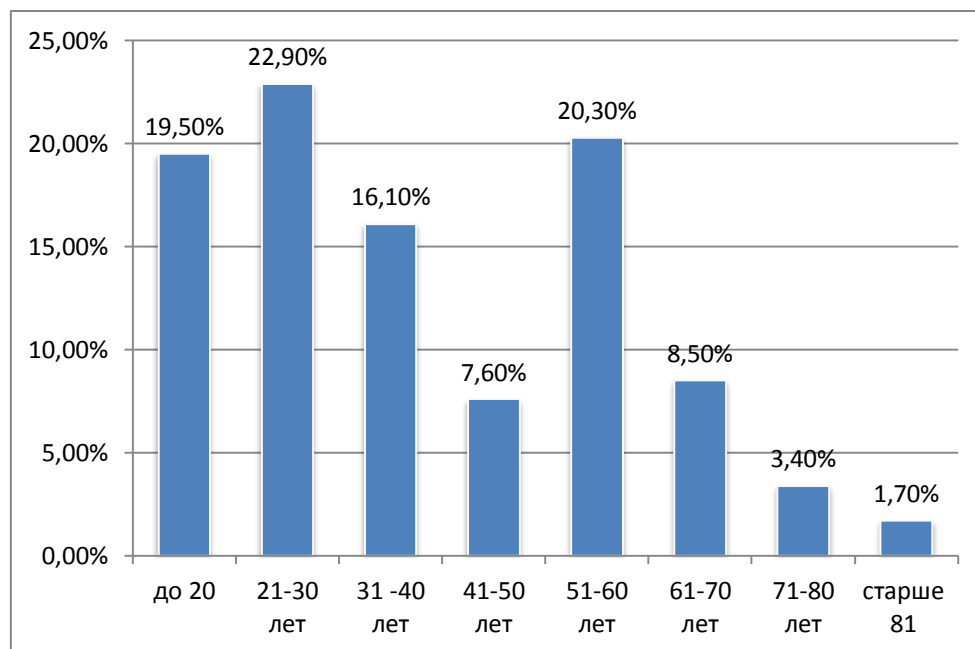


Рис. 1. – Возрастная структура пациентов с норовирусной инфекцией (%).

Таблица 1.

Возрастная структура пациентов с норовирусной инфекцией

Возраст	Количество больных, %	Возраст	Количество больных, %
18-20 лет	19,50	51-60 лет	20,30
21-30 лет	22,90	61-70 лет	8,50
31-40 лет	16,10	71-80 лет	3,40
41-50 лет	7,60	Старше 80 лет	1,70

Мониторинг по сезонам года позволил выявить наличие заболевания в течение всего года с подъемом заболеваемости осенью и зимой (рис. 2 или табл. 2).

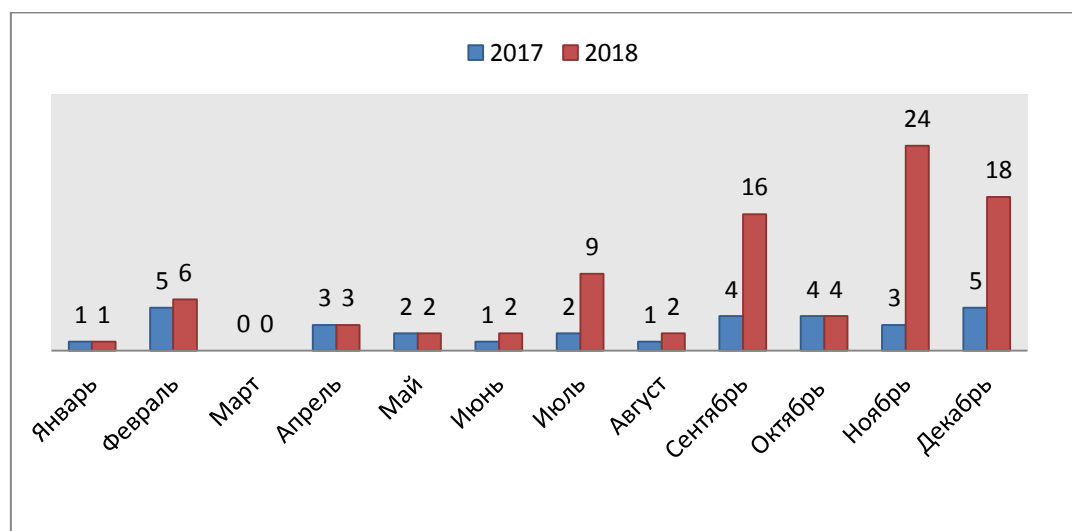


Рис. 2. – Сезонность норовирусной инфекции за 2017 – 2018 гг. (абсолютные показатели)

Таблица 2.

Сезонность норовирусной инфекции

Месяц года	Количество больных, абсолютные показатели		Месяц года	Количество больных, абсолютные показатели	
	2017 г.	2018 г.		2017 г.	2018 г.
Январь	1	1	Июль	2	9
Февраль	5	6	Август	1	2
Март	0	0	Сентябрь	4	16
Апрель	3	3	Октябрь	4	4
Май	2	2	Ноябрь	3	24
Июнь	1	2	Декабрь	5	18

Преобладала среднетяжелая форма заболевания – 99,20%, тяжелое течение выявлено у одной (0,80%) больной 27 лет с железодефицитной анемией тяжелой степени.

Изучение клинической картины проведено у больных с моноинфекцией. Почти половина заболевших указывала на контакт (в ближайшие один – два дня) с больными, у которых наблюдалась диарея. Клинически выявлены такие синдромы, как общеинфекционный и гастроинтестинальный.

У всех пациентов отмечено острое начало (как правило, называют час появления первых симптомов) инфекции с ощущения познания и последующего повышения температуры тела. Температура в среднем повышалась до  $37,63 \pm 0,10^{\circ}\text{C}$ , сохраняясь  $1,58 \pm 0,14$  дня. Среди симптомов интоксикации доминировала общая слабость (92,00%), иногда не соответствуя уровню повышения температуры и потерям с рвотой и жидким стулом. Также выявлено снижение аппетита (45,30%). Отмечалась жажда, сухость слизистых оболочек полости рта (около трети пациентов).

В клинической картине ведущим являлся гастроинтестинальный синдром. По уровню поражения желудочно-кишечного тракта более частой клинической формой был гастроэнтерит. В виде острого гастроэнтерита заболевание протекало у 78,10% пациентов, острого гастрита – у 6,30%, у 14% госпитализированных отмечался острый энтерит, у 1,60% острый энтероколит.

Рвота регистрировалась в 84,40%, возникала одновременно с диареей или предшествовала ей и регистрировалась в среднем  $1,13 \pm 0,06$  дня.

Жидкий водянистый стул отмечался в 93,80% случаев, сохраняясь около  $2,15 \pm 0,23$  дней. Частота стула в основном составила до 5 раз в сутки (48,60% пациентов), диарея от 5 до 10 раз была у 42,90%, более 10 раз – у 8,50% больных.

Около 80% пациентов предъявляли жалобы на боли в животе, схваткообразного характера средней или легкой интенсивности, почти все отмечали урчание. При пальпации болезненность отмечалась чаще всего в эпигастрии (32,20%) или диффузные боли по ходу всего кишечника (27,10%). Симптом сохранялся около двух дней.

В общем анализе крови у четверти госпитализированных выявлен лейкоцитоз  $12,73 \pm 0,60 \times 10^9/\text{л.}$ , у 37,28% отмечено повышение СОЭ до  $23 \pm 1,64$  мм/час. К моменту клинического выздоровления отмечалось нормализация показателей.

Средняя длительность стационарного лечения составила  $6,53 \pm 0,27$  дня.

**Выводы.** Таким образом, у взрослых пациентов, госпитализированных в ГБУЗ РМ «РИКБ» г. Саранска в 2018 году выявлено увеличение числа случаев норовирусной инфекции в 2,8 раза по сравнению с 2017 годом. Нередко норовирусная инфекция протекала

в сочетании с ротавирусной инфекцией, сальмонеллезом. Отмечено, что заболеваемость увеличивалась в холодное время года, инфекции наиболее подвержены люди молодого возраста, мужчины и женщины болели примерно одинаково.

Ведущим являлся синдром острого гастроэнтерита, чаще протекавшего в среднетяжелой форме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амплеева Н.П., Абсатарова К.Э., Шапошникова К.И. Острые кишечные инфекции: эпидемиологическая характеристика (по данным ГБУЗ РМ «РИКБ»). XLV Огарёвские чтения: / материалы науч. конф.: Естественные науки. - Саранск: Мордов. ун-т, - 2017. – С. 239-243.
2. Амплеева Н.П., Павелкина В.Ф., Шапошникова К.И., Черемисова А.Н. Вирусные диареи: эпидемиологическая характеристика (по данным ГБУЗ РМ «РИКБ» г. Саранска) // Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии: сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции – Уфа: РИО ИЦИПТ, - 2017. – С. 12-16.
3. Любезнова О.Н., Утенкова Е.О. Ротавирусная и норовирусная инфекции у взрослых // Медицинский вестник Северного Кавказа – 2017. Т.12, №1. – С. 32-35.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, - 2018. – 268 с.
5. Павелкина В.Ф. Патогенетическое обоснование и эффективность антиоксидантной терапии при сальмонеллезе // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, №3. – С. 110–113.
6. Павелкина В.Ф., Пак С.Г., Еровиченков А.А. Клинико-патогенетическое значение активации перекисного окисления липидов у больных сальмонеллезом и пути его коррекции // Инфекционные болезни. – 2008. – Т.6, №4. – С. 32–36.
7. Присяжнюк Е.Н., Резник В. И., Лебедева Л.А., Каравянская Т. Н., Голубева Е.М. Роль вирусных патогенов в этиологии острых кишечных заболеваний // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – №3-4(49). – 2012. – С. 213-216.
8. Пронько Н.В. Норовирусная инфекция: особенности эпидемиологии и клинико-лабораторных проявлений на современном этапе // Актуальная инфектология – 2018. Т.6, №2 – С. 93–97.
9. Хасанова Г.М., Борискова К.И., Хасанова А.Н., Калимуллина Л.М. Клинико-лабораторные проявления вирусных диарей у детей на современном этапе // Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: материалы межрегиональной научно-практической конференции – Саранск: Мордов. ун-т, - 2017 – С. 231-235.

10. Хасанова Г.М., Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Гиясова Г.М., Черникова А.А., Хасанова А.Н. Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал - 2019. №3 (77). - С. 24-28.
11. Blanco A, Guix S, Fuster N, et al. Norovirus in Bottled Water Associated with Gastroenteritis Outbreak, - Spain, - 2016. Emerg Infect Dis. - 2017; 23(9): - P. 1531-1534.
12. Sadkowska-Todys MA, Zielinski A, Czarkowski MS. Infectious diseases in Poland in 2014. // Przegl Epidemiol. - 2016; 70(2): - P. 167-181.
13. Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. // Clin Exp Immunol. - 2017; 188(3): - P. 363-370.

УДК 616-036.22:615.5

© Бадамшина Г.Г., Зиатдинов В.Б., Фатхутдинова Л.М., Бакиров Б.А., 2019

**БАДАМШИНА Г.Г.<sup>1,2</sup>, ЗИАТДИНОВ В.Б.<sup>1,2</sup>, ФАТХУТДИНОВА Л.М.<sup>2</sup>, БАКИРОВ Б.А.<sup>3</sup>**

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ  
ПРЕПАРАТАМ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КОККОВ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В  
МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ**

<sup>1</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)»

Роспотребнадзора, Казань, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

г. Казань, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,

г. Уфа, Россия

***Аннотация.** В связи с высокой актуальностью наличия устойчивости грамположительных бактерий к основным антибактериальным препаратам, обусловленной нерациональным использованием препаратов в терапии заболеваний; применением антибиотиков в животноводстве и активацией адаптационных механизмов у внутрибольничных сообществ бактерий, общеизвестными методами бактериологии были проведены микробиологические исследования, направленные на выделение, идентификацию грамположительных кокков и постановку тестов, определяющих чувствительность выделенных штаммов к основным антибактериальным препаратам. По результатам исследований, получено, что приоритетными микроорганизмами, выделенными из воздуха медицинских организаций, были представители семейств *Staphylococcaceae* и *Micrococcaceae*. *Staphylococcus spp.* были устойчивы к: эритромицину, оксациллину, ципрофлоксацину, к клиндамицину, левофлоксацину. Представители семейства *Micrococcaceae* резистентны к оксациллину, эритромицину, гентамицину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, ванкомицину. *Streptococcus spp.*, выделенные из воздуха, были устойчивы к амикацину, ампициллину, имипенему, цефепиму, клиндамицину, ципрофлоксацину и эритромицину.*

***Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, микробиологические исследования, антибиотики, медицинские организации, грамположительные кокки.*

**BADAMSHINA G.G.<sup>1,2</sup>, ZIATDINOV V.B.<sup>1,2</sup>, FATKHUTDINOVA L.M.<sup>2</sup>, BAKIROV B.A.<sup>3</sup>**

## STUDY OF RESISTANCE TO ANTIBACTERIAL DRUGS OF GRAM-POSITIVE COCCI CIRCULATING IN MEDICAL ORGANIZATIONS

<sup>1</sup>FBUZ "Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan (Tatarstan)"

Rospotrebnadzor, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Kazan State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

<sup>3</sup>Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia

**Resume.** *Due to the high relevance of the presence of resistance of gram-positive bacteria to the main antibacterial drugs; due to the irrational use of drugs in the treatment of diseases; the use of antibiotics in animal husbandry and the activation of adaptation mechanisms in hospital communities of bacteria, - microbiological studies aimed at isolation, identification of gram-positive cocci and setting of tests determining the sensitivity of the isolated strains to the main antibacterial drugs has been conducted by well-known methods of bacteriology.*

*According to the results of the studies has been found that the priority microorganisms isolated from the air of medical organizations were representatives of the families Staphylococcaceae and Micrococcaceae. Staphylococcus spp. were resistant to: erythromycin, oxacillin, ciprofloxacin, clindamycin, levofloxacin. Members of the family Micrococcaceae resistance to oxacillin, erythromycin, gentamicin, levofloxacin, ciprofloxacin, vancomycin. Streptococcus spp., isolated from the air, were resistant to amikacin, ampicillin, imipenem, cefepim, clindamycin, ciprofloxacin and erythromycin.*

**Key words:** *antibiotic resistance, microbiological studies, antibiotics, medical organizations, gram-positive cocci.*

**Актуальность исследования.** Нерациональное использование антибактериальных препаратов, выбор лекарственного средства, его дозировки и определенной схемы применения (в Канаде, США, Вьетнаме в 50-70% назначений данных препаратов пациентам признано неоправданным) [8]. Применение антибиотиков в животноводстве, активация адаптационных механизмов у внутрибольничных сообществ бактерий (мутации, передача внехромосомных факторов наследственности), приводят к постоянно нарастающей резистентности микроорганизмов – возбудителей различных инфекционных заболеваний [1, 15].

Микробиологический мониторинг видового состава возбудителей инфекционных заболеваний, резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в медицинских учреждениях может явиться надёжным инструментом выбора адекватной



антимикробной терапии, обладающей высокой чувствительностью к этиологически значимым агентам [4].

За прошедшие годы произошли изменения в структуре этиологически значимых возбудителей инфекций, гнойных, хирургических заболеваний, на сегодняшний день регистрируется увеличение количества видов и изменение свойств грамположительных микроорганизмов, часто вызывающих послеоперационные и постинъекционные осложнения, возрастает распространенность полиэтиологических заболеваний в структуре гнойно-септических инфекций в т.ч. внутрибольничных инфекций, вызванных золотистым и эпидермальным стафилококком [4].

Проблема устойчивости к антибиотикам госпитальных штаммов грамположительной флорой, несмотря на ряд проводимых мероприятий, все больше становится актуальной. Постоянный рост резистентности госпитальной микробиоты, к антимикробным средствам в т.ч. грамположительной микрофлоры является проблемой мирового масштаба [3]. В настоящее время резистентность к антибактериальным препаратам рассматривается как объективный показатель генотипических и фенотипических особенностей определенного микроорганизма [1].

**Цель работы.** Выявить особенности антибиотикорезистентности грамположительных кокков, циркулирующих в госпитальной среде медицинских организаций.

**Материалы и методы.** Микробиологические исследования воздушной среды медицинских организаций города Казани проведены в рамках государственного надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Отбор проб воздуха проведен до и во время работы в соответствии с МУК 4.2.2942-11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях». Грамположительные кокки микроорганизмы, выделенные из воздуха помещений процедурных кабинетов и манипуляционных, в различных медицинских организациях идентифицировались до вида (n=127). Идентификация проведена с применением хромогенных питательных сред производства Индии и Испании, тестов производства Чехии и Франции с применением микробиологических анализаторов (масс-спектрометра Vitek MS). Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам исследована диско-диффузионным методом согласно МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».

**Результаты и обсуждения.** Исследование резистентности грамположительных кокков к антибактериальным препаратам, показало, что 49 из 79 (62,0%) изученных штаммов

*Staphylococcus spp.*, выделенных из воздуха МО, обладали умеренной и выраженной степенью устойчивости к антибактериальным препаратам. Так, *Staphylococcus aureus* в 25% обладал устойчивостью к оксациллину; к препаратам аминогликозидового, цiproфлоксацинового ряда, к макролидам, линкозаминам и гликопептидам была отмечена полная чувствительность; *Staphylococcus epidermidis* в 10,1% случаев обладал устойчивостью к оксациллину и клиндамицину, в 15,8% - устойчивостью к препаратам цiproфлоксацинового ряда, в 31,6% - разной степенью устойчивости к эритромицину. К препарату гликопептидного ряда (ванкомицину) во всех случаях данный микроорганизм проявлял чувствительность; *Staphylococcus saprophyticus* в 66,6% был резистентен к оксациллину; в 33,3% к эритромицину и цiproфлоксацину. Полную чувствительность *Staphylococcus saprophyticus* проявлял к ванкомицину, левофлоксацину, гентамицину, клиндамицину; *Staphylococcus haemolyticus* в 16,7% обладал устойчивостью к оксациллину, в 50% умеренной и выраженной резистентностью к эритромицину, от 8,3% до 25,0% разной степенью устойчивости к препаратам цiproфлоксацинового ряда (в зависимости от препарата), в единичном случае выявлялась резистентность к ванкомицину. Полная чувствительность *Staphylococcus haemolyticus* отмечена к линкозаминам, и аминогликозидам; *Staphylococcus hominis* в 14,3% случаев был резистентен к оксациллину, в 38% - к эритромицину; в единичном случае выявлена резистентность к препаратам пенициллинового, гентамицинового и фторхинолонового ряда и линкозаминам (по 4,8%). К ванкомицину отмечалась выраженная чувствительность микроорганизма; *Staphylococcus auricularis* в 75% обладал устойчивостью к оксациллину, в единичном случае к эритромицину и клиндамицину, к ванкомицину и аминогликозидам чувствительность диагностировалась в 100% случаев.

Другие представители рода *Staphylococcus* проявляли устойчивость к цiproфлоксацину (6,3%), клиндамицину (12,5%), оксациллину (25% случаев) и эритромицину (31,3% случаев), к остальным видам антибактериальных препаратов выявлялась выраженная чувствительность.

В целом, изучение резистентности к антибиотикам представителей рода *Staphylococcus spp.* выявило устойчивость; к эритромицину (34,2% штаммов), оксациллину (19,0% штаммов), цiproфлоксацину (8,9%), клиндамицину (7,6%), левофлоксацину (3,8%), ванкомицину, ампициллину и гентамицину (по 1,3% случаев). Указанное обуславливает высокий риск развития госпитальных инфекций от резистентных штаммов, в том числе высокоактуальных штаммов стафилококков резистентных к метициллину (оксациллину) (MRSA и MRSE), количество которых в нашем исследовании составило 19,0%. Полученные

нами данные согласуются с исследованиями большинства авторов свидетельствующих, о наличии резистентности к эритромицину и оксациллину и чувствительности к ванкомицину в меньшей степени к клиндамицину представителей рода *Staphylococcus* [2, 6, 9, 12]. Устойчивость к оксациллину, изученная многими исследованиями, является маркером наличия у стафилококка пенициллин - связывающего белка. Кроме того, существует утверждение, основанное на данных исследований, о резервуарах генетической информации для *S.aureus* коагулазонегативных *S.haemolyticus* и *S.epidermidis* вследствие распространения генов антибиотикорезистентности в популяции [1].

Высокая степень устойчивости стафилококков к оксациллину, как маркер наличия MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*), свидетельствует о неэффективности всех  $\beta$ -лактамов, при инфекциях, вызванных данным микроорганизмом и необходимости совершенствования терапевтических и противоэпидемических мероприятий, проводимых в МО [4, 12].

Характеризуя чувствительность других грамположительных кокков представителей семейства *Micrococcaceae*, занимающих, наряду со *Staphylococcus spp.*, значительное место в структуре выявленных микроорганизмов, стоит отметить, что устойчивостью к антибактериальным препаратам обладали 40 из 46 изученных штаммов данного семейства.

Так, представители рода *Micrococcus spp.* в 66,7% были устойчивы к оксациллину и в 16,7% к эритромицину; в единичных случаях к другим антибактериальным препаратам (по 1 случаю диагностировалась устойчивость к левофлоксацину, клиндамицину и ванкомицину, в 2 случаях - к гентамицину). Полная чувствительность микроорганизмов данного рода отмечалась к ципрофлоксацину.

Другие представители вышеуказанного семейства - *Kocuria spp.* (n=13) также обладали устойчивостью к оксациллину (61,5%) и эритромицину (23,1%), в единичных случаях к фторхинолонам (левофлоксацину - 1 случай и ципрофлоксацину - 2 случая), что сопоставимо с мнением иностранных ученых, свидетельствующих о наличии устойчивости к фторхинолонам, тетрациклинам, оксациллину и цефазолину и промежуточной устойчивости к цефотаксиму [7, 10, 11, 14]. Выраженная чувствительность микроорганизмов данного рода отмечалась к клиндамицину, ванкомицину и гентамицину.

*Micrococcus spp.*, чаще, по мнению иностранных исследователей, выделяемые из объектов госпитальной среды [5, 13, 17], в нашем исследовании были наиболее чувствительны к ципрофлоксацину и устойчивы к оксациллину и эритромицину. Наличие в госпитальной среде штаммов устойчивых к оксациллину обуславливает биологический риск развития инфекций от метициллин резистентных микроорганизмов и может обуславливать

развитие катетер-ассоциированных эндокардитов инфекций мочевыводящих путей, перитонитов и других гнойно-септических инфекций [7, 10, 11, 14]. Данное обстоятельство свидетельствует о циркуляции на территории медицинских организаций представителей нормальной микрофлоры воздуха, обладающей высокой степенью устойчивости, что требует дальнейшего изучения биологического риска развития инфекций от *Micrococcus spp.*

Следующие представители семейства *Micrococcaceae–Dermacoccus spp.*, выделенные из воздуха и исследованные в 9 случаях, были резистентны во всех случаях к оксациллину, 3 случаях - к эритромицину и в 1 случае к ванкомицину. Данные об антибиотикочувствительности *Dermacoccus spp.*, в доступной нам литературе были освещены мало, однако, в исследовании польского ученого (2003г.), показано, что представители данного рода, подобно нашим результатам, проявляли устойчивость к эритромицину [16].

Грамположительные *Streptococcus spp.*, выделенные из воздуха, были устойчивы к ампициллину, имипенему, цефепиму, клиндамицин, ципрофлоксацину и эритромицину (в одном из двух случаев) и чувствительны к ванкомицину и левофлоксацину, что сопоставимо исследованиям других ученых [1, 2]. Развитие у *Streptococcus* различных видов резистентности к препаратам пенициллинового, ряда, а также цефалоспоринов, по данным Афанасьева и соавт. (2014), авторы связывают со снижением аффинности пенициллин - связывающих белков вследствие развития мутаций в геноме у бактерий [1]. Доказано, что межвидовой перенос материала, наблюдающийся между комменсальными видами рода *Streptococcus* и *S. pneumonia* играет роль в селекции и формировании пенициллин резистентных штаммов *S. pneumonia* [1].

**Выводы.** 1. Результаты изучения антибиотикочувствительности микроорганизмов, присутствующих в воздухе рабочей зоны и на предметах госпитальной среды, показали наличие устойчивости к 1-7 наименованиям основных классов антибактериальных препаратов у 71,7% грамположительных штаммов. 2. *Staphylococcus spp.* были устойчивы к: эритромицину (34,2% штаммов), оксациллину (19,0% штаммов), ципрофлоксацину (8,9%), к клиндамицину (7,6%), левофлоксацину (3,8%), к ванкомицину, ампициллину и гентамицину (по 1,3% случаев). 3. Представители семейства *Micrococcaceae* резистентны к оксациллину (71,7% штаммов), эритромицину (21,7% штаммов), гентамицину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, ванкомицину (по 5,4% случаев), и клиндамицину (по 2,7%). 4. *Streptococcus spp.*, выделенные из воздуха, были устойчивы к ампициллину, имипенему, цефепиму, клиндамицин, ципрофлоксацину и эритромицину (в 50% случаев), и амикацину (100% случаев). 5. Циркуляция в МО полирезистентных штаммов устойчивых, к 1-7 наименованиям антибиотиков, свидетельствует о необходимости проведения динамического

наблюдения за качественными характеристиками микроорганизмов и проведением мероприятий микробиологического мониторинга за возбудителями т.ч. метициллинрезистентными, инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.С., Караулов А.В., Алёшкин В.А., Воропаева Е.А., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В., Егорова Е.А., Алёшкин А.В., Метельская В.А., Гречишникова О.Г., Байракова А.Л., Урбан Ю.Н., Евсегнеева И.В. Мониторинг антибиотикорезистентности как объективный диагностический и эпидемиологический критерий инфекционного процесса // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2014. - №4. - С. 61-69.
2. Боконбаева С.Д., Апсаматова Н.М. Антибиотикочувствительность этиологически значимой микробной флоры при остром обструктивном бронхите у детей раннего возраста // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2016. - №6. - С. 104-108.
3. Габриэлян Н.И., Горская Е.М., Спирина Т.С., Прудникова С.А., Ромашкина Л.Ю. Исследование антибиотико- и фагочувствительности нозокомиальных штаммов микробов, выделенных от пациентов трансплантологической клиники // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2011. - Т.13. - №3. - С. 26-32.
4. Жарова Л.В., Андреева С.В., Бахарева Л.И., Егорова Е.Р., Титова М.В., Власова А.П. Характеристика видового состава и антибиотикочувствительность возбудителей раневой инфекции в разных отделениях хирургического профиля // Вестник Челябинского государственного университета. - 2015. - №21 (376). - С. 59-64.
5. Abdollahi A, Mahmoudzadeh S. Microbial Profile of Air Contamination in Hospital Wards // Iranian Journal of Pathology. – 2012. - №7(3). – P. 177–182.
6. Al Tayyar IA, Al-Zoubi MS, Hussein E, Khudairat S, Sarosiekf K. Prevalence and antimicrobial susceptibility pattern of coagulase-negative staphylococci (CoNS) isolated from clinical specimens in Northern of Jordan. // Iran J Microbiol. – 2015. - 7(6). - P. 294-301.
7. Brändle G, L'Huillier AG, Wagner N, et al First report of *Kocuria marina* spontaneous peritonitis in a child // BMC Infect Dis. – 2014. - №14. - P. 719.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data // Stockholm: ECDC. – 2011. – P. 228.
9. Jahani-Sherafat S, Razaghi M, Rosenthal VD, Tajeddin E, Seyedjavadi S, Rashidan M, Alebouyeh M, Rostampour M, Haghi A, Sayarbayat M, Farazmandian S, Yarmohammadi T, Arshadi FK, Mansouri N, Sarbazi MR, Vilar M, Zali MR. Device-associated infection rates and bacterial resistance in six academic teaching hospitals of Iran: Findings from the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) // J Infect Public Health. – 2015. - 8(6) - P. 553-561.
10. Moissenet D, Becker K, Mérens A, et al. Persistent bloodstream infection with *Kocuria rhizophila* related to a damaged central catheter // J Clin Microbiol. – 2012. – №50. - P. 1495–1498.
11. Moreira JS, Ricetto AG, Silva MT, et al. Endocarditis by *Kocuriarosea* in an immunocompetent child // Braz J Infect Dis. – 2015. - №19. - P. 82–84.

12. Panda RK, Mahapatra A, Mallick B, Chayani N. Evaluation of Genotypic and Phenotypic Methods for Detection of Methicillin Resistant Staphylococcus aureus in a Tertiary Care Hospital of Eastern Odisha. // J Clin Diagn Res. – 2016. - 10 (2). – P. 19-21.
13. Sapkota B, Gupta GK, Shrestha SK, Pradhan A, Karki P, Thapa A. Microbiological burden in air culture at various units of a tertiary care government hospital in Nepal // Australas Med J. – 2016. - 9(1). – P. 1-7.
14. Sohn KM, Baek JY, Kim SH, et al. J Catheter-related bacteremia caused by Kocuriassa Isicia: the first case // Infect Chemother. – 2015. - №21. – P. 305–307.
15. Stokes HW, Gillings MR. Gene flow, mobile genetic elements and the recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. FEMS // Microbiol Rev. – 2011. - 35(5): - P. 790-819.
16. Szczerba I. Susceptibility to antibiotics of bacteria from genera Micrococcus, Kocuria, Nesterenkonia, Kytococcus and Dermacoccus. // MedDowMikrobiol. – 2003. - 55(1) – P. 75-80.
17. Wolfe DF, Sinnott S, Vossler JL, Przepiora J, Engbretson BG. Bacterial colonization of respiratory therapists pens in the intensive care unit. // Respir Care. – 2009. - 54(4). – P. 500-503.

УДК 616.24-053.2:615.015

© Бекембаева Г.С., Толеубекова К.А., Жусупова Р.Ж., 2019

**БЕКЕМБАЕВА Г.С., ТОЛЕУБЕКОВА К.А., ЖУСУПОВА Р.Ж.**  
**ПРИМЕР ПРИМЕНЕНИЯ ИМИТАЦИОННОЙ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ**  
**РЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан.

***Аннотация:** Моделирование математической модели служит не только математическим расчетам, но и формированию системных идей эпидемического процесса туберкулезной инфекции. С помощью указанной модели есть возможность оценить эффективность дифференцированных антитуберкулезных действий в отношении групп повышенного риска, их влияния на эпидемиологическую ситуацию.*

***Ключевые слова:** туберкулез, эпидемиология, дети, модель, группа риска.*

**BEKEMBAYEVA G.S., TOLEUBEKOVA K.A., JUSUPOVA R.J.**  
**EIN EXAMPLE VON USING EIN SIMULATIONSMODELL DER ENTWICKLUNG**  
**RESULTS TUPS A CHILDREN AND TEENS**

«Astana Medical University», Astana, Kazakhstan.

***Abstract:** The simulation mathematical model serves not only for mathematical calculations, but also for formation of system ideas of epidemic process of a tuberculosis infection. By means of the specified model, there is an opportunity to estimate efficiency of the differentiated antitubercular actions concerning groups of the increased risk, their influence on an epidemiological situation.*

***Key words:** tuberculosis, epidemiology, children, model, risk of group.*

**Актуальность:** Переход Казахстана на рыночные отношения, повлекший за собой далеко идущие социальные преобразования, поставил большинство населения в экстремальные условия. В настоящее время в странах СНГ мы наблюдаем, результаты социально-эпидемиологического эксперимента развития туберкулезной инфекции в масштабе страны, когда меняются приоритеты управления и оценка деятельности фтизиатрической службы [1, 2]. Все большее значение приобретают экономико-математические методы управления. Задача контроля эпидемического процесса,

планирования и своевременного проведения противоэпидемических мероприятий, определения очередности задач в деятельности противотуберкулезной службы не может быть решена без оперативного прогнозирования эпидемической обстановки по туберкулезу [3, 6]. В связи с этим актуальным представляется краткосрочное прогнозирование эпидемиологических показателей по туберкулезу среди детей и подростков в республике. Прогнозирование эпидемического процесса основывается на выявлении и изучении закономерностей его течения [4, 5]. Для глубокого изучения закономерностей процесса необходимо применение системного анализа, одним из инструментов которого является математическое моделирование [6, 7].

Имитационная модель как разновидность математических моделей служит не только для математических расчетов, но и для формирования системных представлений об эпидемическом процессе туберкулезной инфекции. С помощью указанной модели появляется возможность оценить эффективность дифференцированных противотуберкулезных мероприятий в отношении групп повышенного риска, их влияние на эпидемиологическую ситуацию.

Данные 2018 г. указывают на положительную тенденцию стабилизации ситуации по заболеваемости детей. Отмечено снижение этого показателя с 13,3 на 100 тыс. населения в 2017 г., а в 2018 она составила 11,8 на 100 тыс. нас. Заболеваемость подростков в 2017 г. составила 47,9 на 100 тыс. населения, в 2018 г. – 46 на 100 тыс. Однако мы считаем, что данное снижение обусловлено общими тенденциями эпидситуации по туберкулезу в республике, а не действительным фактическим уменьшением резервуара инфекции среди детей. Тревожным является факт ежегодного сохранения и роста удельного веса деструктивных форм туберкулеза легких среди впервые выявленных детей – 11,4%. Ведь в тоже время погибло от генерализованных форм ТБ 4 детей, что составило 0,08 на 100 тыс. нас. А в 2018 г. смертность составила у детей 0,3 на 100 тыс. Одной их причин является некачественное формирование групп «риска» по туберкулезу в сети ПМСП.

Изучение тенденций динамики эпидемической ситуации и построения прогноза эпидпоказателей на ближайшие годы, становится приоритетным направлением деятельности противотуберкулезных учреждений в период устойчивой распространенности туберкулеза. Очевидно, прогнозирование, опирающееся на гипотезу о сохранении существующих тенденций в условиях общей нестабильности экономического положения и социальных условий, существенно влияющих на развитие туберкулезного процесса, не может быть долгосрочным.



В последнее десятилетие главной опасностью развития эндемии туберкулеза стало то, что растет численность больных туберкулезом, пораженных микобактериями туберкулеза, устойчивыми к противотуберкулезным препаратам, в том числе среди детей и подростков. Частота первичного мультирезистентного туберкулеза более чем в 1,5 раза выше среди подростков, чем среди детей, а встречаемость вторичного мультирезистентного туберкулеза остается на одинаковом уровне. Эффективность лечения таких больных в основном зависит от возможности своевременного и объективного контроля за его проведением. В связи с этим поиск новых путей определения оценки клинической ситуации и выявления факторов, характерных для больных с риском развития лекарственно-устойчивого туберкулеза, будет способствовать своевременному изменению терапевтической тактики и коррекции лечения.

**Цель исследования:** создание математической модели прогнозирования лекарственной устойчивости и определения факторов, оказывающих наибольшее влияние на заболеваемость лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза среди детей и подростков.

**Методы исследования:** в нашем исследовании были использованы корреляционный анализ, факторный анализ, метод главных компонент, имитационное моделирование. Для прогнозирования эпидемического процесса в данном исследовании было проведено построение уравнений с использованием метода бинарной логистической регрессии. Также проводилось исследование, с помощью метода главных компонент и изучалась структура взаимосвязи нескольких показателей в динамике корреляционным анализом. При прогнозировании временных рядов эпидемиологических показателей мы опирались на предположение, что основные факторы и тенденции прошлого периода, определяющие течение туберкулезного процесса, обладают определенной инерционностью и сохраняются на период прогноза, и вместе с тем, не изменяются или слабо изменяются взаимосвязи исследуемых показателей.

Для выяснения причин возникновения и развития туберкулеза среди детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом легких и у больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза нами была специально разработана карта на впервые выявленного и больного с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания. Карта отражала следующие факторы: возраст больного, социальное положение, клиническая форма туберкулеза, данные бактериологической диагностики, ТЛЧ, туберкулинодиагностики, наличие рубчика БЦЖ, жилищно-бытовые условия, состав семьи, социальное благополучие семьи. Наличие сопутствующих заболеваний, контакт с больным туберкулезом, проведение химиопрофилактики, сроки конверсии, абациллирования и закрытие полости распада.

**Результаты исследования:** Выделено две группы больных: 105 больных с ТБ МЛУ

(первая группа - основная) и 72 детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания (вторая группа - контрольная), лечившиеся в клинике ПТД в отделении легочного туберкулеза для детей и подростков.

Для прогнозирования лекарственной устойчивости исследованы различные социальные и медицинские факторы, влияющие на развитие туберкулеза. После предварительного исследования для дальнейшей обработки были отобраны 14 признаков ( $X_{1-14}$ ): пол, возраст, материально-бытовые условия проживания, местность проживания, метод выявления, жалобы при поступлении, наличие контакта с больным туберкулезом, размер рубчиков БЦЖ, данные туберкулинодиагностики, клинические формы туберкулеза, общеклинический анализ крови, распространенность процесса, сопутствующие заболевания, осложнения туберкулезного процесса. Затем исследуемые признаки были обработаны на компьютере с помощью комплекса программ бинарной логистической регрессии.

При изучении взаимосвязи ЛУ с различными клиническими и социальными факторами были получены следующие данные. По признаку «пол», в выборке с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания преобладали мальчики – 55,6%, девочки – 44,4%. Среди детей и подростков с лекарственно-устойчивым туберкулезом, напротив, преобладали девочки – 61,9%, мальчиков заболело 38,1%. В основном контингент состоял из подростков 15-17 лет – 67,2%, 12-14 лет - 22,6%, 7-11 лет - 6,8%, и дети младшей возрастной группы 1-6 лет, составляли лишь - 3,3% случаев. Среди заболевших, преобладали жители города - 68,4% над сельскими – 31,6%, в первой и во второй группах идентично. Выявлены были дети и подростки обеих групп в основном (62,5% и 53,3%) при профилактическом осмотре. Социально-бытовые условия проживания детей и подростков обеих групп было неудовлетворительным в 55,6% и 62,9% случаев, соответственно. Необходимо отметить, что в случаях выявления лекарственно-устойчивого туберкулеза неблагоприятные факторы отмечены в большем проценте случаев, однако достоверной разницы между группами мы не получили ( $p > 0,05$ ).

Анализ поствакцинальных рубчиков БЦЖ показал, что у больных с ЛУ туберкулезом частота поствакцинальных рубцов размером до 2 мм, была достоверно выше (10,5%), чем у впервые выявленного больного туберкулеза (1,4%) ( $p < 0,01$ ). Результаты туберкулинодиагностики у детей и подростков двух групп достоверных различий не выявил (81,3% и 81,7% соответственно).

Признак «клиническая форма туберкулеза» был разделен на семь категорий согласно современной клинической классификации. Наиболее часто из клинических форм туберкулеза, в обеих группах исследуемых, встречался инфильтративный туберкулез легких,

(56,9% и 84,8% случаев соответственно). Затем по частоте заболевания диагностировали первичный туберкулезный комплекс (12,5% и 9,5%), экссудативный плеврит (18,1% и 1,9%). Меньше выявлялся очаговый туберкулез легких (5,6% и 1,0%), диссеминированный туберкулез легких (2,8% и 1,0%) и почти с одинаковой частотой диагностирован туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (по 1,4% и 1,9% соответственно), и реже всего встречался туберкулез периферических лимфатических узлов (2,8%) у больных с впервые диагностированным туберкулезом.

Из семи клинических форм туберкулеза, статистически значимое различие ( $p < 0,01$ ) между больными первой и второй групп было отмечено при выявлении экссудативного плеврита туб. этиологии. То есть, экссудативный плеврит в десять раз чаще был диагностирован у впервые выявленных больных, нежели у больных с ЛУ туберкулезом.

Определялись полости распада у впервые выявленных больных в 61,4%, а у больных с лекарственной резистентностью - в 67,3% и достоверной разницы между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При анализе признака «бактериовыделение», отмечено достоверное ( $p < 0,01$ ) преобладание массивного бактериовыделения у больных с МЛУ. В первой группе исследуемых было выявлено 8 (5,7%) бактериовыделителей, в то время как во второй группе бактериовыделителей было 82 (86,1%) человека. Методом бактериологического посева у больных с впервые выявленным туберкулезом МБТ были высеяны лишь у 19 (13,7%) больных, а у больных второй группы в 100% случаев. То есть, у впервые выявленных больных, процесс характеризовался доброкачественным, ограниченным течением, а наличие массивного бактериовыделения у больного предполагает возможность развития у него лекарственно-устойчивого туберкулеза.

При выяснении туберкулезного контакта у впервые выявленных детей и подростков по сравнению с больными лекарственно-устойчивой формой туберкулеза, выявлены достоверные различия при контакте с умершим больным в семье (0% и 33,3% соответственно) и очаге ТБ МЛУ (1,4% и 12,4% соответственно). Среди впервые выявленных больных контакт в семье с больным туберкулезом без лекарственной устойчивости встречался достоверно больше (30,6%), чем у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом (6,7%) ( $p < 0,05$ ).

Динамика прекращения бактериовыделения была наиболее показательной в первой группе исследуемых, где она наблюдалась у всех 8 больных до 4 месяцев лечения (у 6 больных - в первые два месяца лечения, у 2 - на третьем и четвертом месяцах). Во второй группе больных конверсия мазка мокроты в первые 4 месяца наступила у 70 (85,4%)

больных. Эти данные согласуются с исследованиями С.С. Окуловской, которой доказано, что феномен лекарственной резистентности в 56% сопровождается повышением интенсивности роста и массивности бактериовыделения.

Изучение распространенности патологических изменений в других органах выявило преобладание токсических изменений в почках (1,4 и 34,4%) и печени (9,4 и 21,0%) у больных ЛУ формами туберкулеза.

Немаловажным является факт частоты поражения бронхов у больных с ЛУ (62,9% у больных с МДР против 33,3% у впервые выявленных больных), разница в показателях оказалась высоко достоверной ( $p < 0,01$ ). Наиболее часто встречающаяся патология бронхов в виде туберкулеза бронхов у больных ЛУ туберкулезом диагностирована в 28,6% случаев, в то время как у впервые выявленных больных он практически не встречался.

Осложнения туберкулезного процесса в виде легочного кровотечения, экссудативного плеврита, ателектаза, поражения бронхов, легочно-сердечной и дыхательной недостаточности достоверно чаще встречались у больных с лекарственно-резистентным туберкулезом, чем у впервые выявленных больных (47,7% и 14,1% соответственно) ( $p < 0,05$ ).

При анализе общеклинических показателей крови, были определены достоверные различия по количеству лимфоцитов и гемоглобина крови: у впервые выявленных больных лимфопения имела место в 19,4% случаев, а гипохромная анемия - в 73,6%, в то время как у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом лимфопения встречалась в 57,1%, а анемия - в 100% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, факторами риска оказались наличие контакта с больным бактериовыделителем, осложнения туберкулезного процесса, изменения в общеклиническом анализе крови в виде лимфопении и гипохромной анемии, массивное бактериовыделение, наличие сопутствующей патологии почек и печени.

Нами были выведены показателя меры определённости, названные именами Кокса & Шелла и Наделькеркеса. Они также как и при линейной регрессии указывают на ту часть дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии. Часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии, в данном примере составляла 45,2%.

Проверка значимости отличия коэффициентов от нуля, проводилась при помощи статистики Вальда, использующей распределение хи-квадрат, которая представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке

С помощью предложенной математической модели выявлены новые возможности прогнозирования развития лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков

определены основные факторы, наиболее характерные для таких больных. Прогнозирование ЛУ туберкулеза позволит своевременно начать адекватную терапию.

Таким образом, нами изучена клиническая структура, наличие туберкулезного контакта, рубчиков БЦЖ, сопутствующая патология, осложнения специфического процесса, изменения в общеклинических анализах и бактериовыделение у 105 больных лекарственно-устойчивым туберкулезом. Для оценки значимости клинико-лабораторных и социальных факторов риска составлена диагностическая таблица, в которой отражены 14 признаков. Для оценки достоверности отличий отдельных категорий при сравнениях в разных группах применены методы бинарной логистической регрессии и критерия  $X^2$  (для трех параметров и более), за основу методики распознавания выбран анализ А.Валда, определялась мера определенности по Коксу и Шеллу.

Согласно модели - это больной с осложненным течением туберкулезного процесса, массивным бактериовыделением, отсутствием конверсии мазка мокроты в первые месяцы лечения, торпидной клинико-лабораторной динамикой процесса. Выявляется «низкая» степень БАК при повторном исследовании мокроты больного, через 1 месяц лечения ПТП. Огромное значение имеет наличие туберкулезного контакта с больным МДР или же семейного очага туберкулеза. При исследовании в анализах крови может наблюдаться лимфопения и гипохромная анемия, а при бронхоскопии – наличие специфического поражения бронхов. Применение предлагаемой методики позволяет на ранних сроках обследования больного прогнозировать возможность развития ЛУ и назначения адекватного лечения.

Исследованием выявлены новые возможности прогнозирования ЛУ туберкулеза у детей и подростков, связанные с клинико-лабораторными и социальными факторами, что является очень существенным, так как позволяет более полноценно прогнозировать течение болезни, и повлияет на адекватность терапии. На основе изучения факторов создана математическая модель, позволяющая в 89,8% определять характер развития заболевания.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1 Жусупова Р.Ж., Бугаков А.А., Ангелова Л.А., Байжанова С.Т. Особенности течения туберкулеза легких, вызванного лекарственно-устойчивыми микобактериями туберкулеза у подростков // Фтизиопульмонология. - 2006. - №2(10). - С. 69-70.
- 2 Ракишев Г.Б., Баймуханова К.Х., Лаврентьева В.И. и др. Возможность эпидемиологического контроля за туберкулезом по данным электронного слежения // Фтизиопульмонология. - 2002. - №1. - С. 26-27.

3 Сазыкин В.Л. Система отбора показателей для характеристики эпидемической ситуации по туберкулезу и качества противотуберкулезной работы // Пробл. туб. - 2006. - №4. - С. 54-60.

4 Славин М.В. Методы системного анализа в медицинских исследованиях - М.: Медицина, - 1989. – 95 с.

5 Троицкая Т.Г. К вопросу о моделировании эпидемиологического туберкулезного процесса // Организация противотуберкулезной помощи в современных условиях - М., - 1984. - С. 165-168.

6 Хисамутдинов Р.А., Янгуразова З.А., Галиев М.А., Хасанова Г.М., Рашитова Г.С., Сауганова А.Р. Основные проблемы оптимизации планирования и управления здравоохранением // Социально-медицинская работа: состояние, проблемы и перспективы развития в современном обществе: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - Уфа. РИЦ БашГУ. - 2011. - С. 86-92.

7 Хубаева Н.Г. Методы анализа и прогнозирования ряда показателей при туберкулезе // Пробл. туб. - 2001. - №2. - С. 30-33.

УДК 616.24-002.5

© Гусейнова Н.Р., Оськин Д.Н., Агеева К.А., 2019

**ГУСЕЙНОВА Н.Р., ОСЬКИН Д.Н., АГЕЕВА К.А.**

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА С  
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань, Россия

***Аннотация:** Ежегодно наблюдается увеличение количества пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, что требует знания чувствительности различных методов исследования в выявлении МБТ и чувствительности к ПТП.*

***Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость.*

**GUSEYNOVA N.R., OSKIN D.N., AGEEVA K.A.**

**LABORATORY PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS OF TUBERCULOSIS WITH WITH  
MULTIDRUG RESISTANCE**

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

***Abstract:** Every year there is an increase in the number of patients with tuberculosis with multidrug resistance, which requires knowledge of the sensitivity of various research methods in the detection of MBT and sensitivity to anti-tuberculosis drugs.*

***Key words:** tuberculosis, multidrug resistance.*

Актуальность исследования связана с увеличением количества пациентов с МЛУ и ШЛУ туберкулезом, что требует знания чувствительности различных методов в выявлении МБТ и чувствительности к ПТП [1, 2, 3, 4].

Данные знания помогут вовремя установить МЛУ и ШЛУ, а также правильно назначить лечение и избежать осложнений туберкулеза.

**Цель исследования.** Проанализировать пробы диагностического материала лаборатории ГБУЗ РО ОКПТД за период с марта по июнь 2018 года.

**Материалы и методы исследования.** За период с марта по июнь 2018 года в лаборатории ГБУЗ РО ОКПТД были проанализированы пробы диагностического материала 227 пациентов.

**Результаты и их обсуждения.** Был проанализирован возрастно-половой состав пациентов. Среди них 148 мужчин и 79 женщин. Эти данные не отображают демографические показатели по ТБ, так как среди обследованных пациенты и с туберкулезом и с подозрением на туберкулез, с легочными и рентгенологическими симптомами как при туберкулезе. Обычное соотношение по полу среди больных туберкулезом: 25% женщины, мужчины 75%. От 20 до 35 лет – 37 человек (16,2%), от 35 до 50 лет - 66 человек (29,1%), от 50 до 65 лет - 78 человек (34,4%), старше 65 лет - 46 человек (20,3%). Среди них мы выделили следующие группы: 1) С установленным диагнозом туберкулез 158 человека (инфильтративный – 45, очаговый – 39, диссеминированный - 19, туберкулема – 18, ФКТ – 10, кавернозный – 2, казеозная пневмония- 1, цирротический туберкулез легких – 2, туберкулез бронхов – 1, туберкулезный плеврит – 1, туберкулез ВГЛУ – 1, др. внелегочные формы туберкулеза – 10, неуточненный – 3, туберкулез легких при отрицательном бактериологическом исследовании – 1.

В эту группу вошли также 6 пациентов с другим входным диагнозом, но с положительными пробами на МБТ: это 1 пациент с новообразованием, 1 с пневмонией, 1 с экссудативным плевритом и 3 пациента, проходивших обследование в ПТД. 2) с неподтвержденным диагнозом туберкулез, у которых не выявлена МБТ, 68 человек. Среди них 28 пациентов, проходивших обследование, 3 с положительным диаскинтестом, 12 с новообразованием, 7 с пневмонией, 6 с плевральным выпотом, 1 с саркоидозом, 1 с хроническим бронхитом и 1 с ХОБЛ, 1 с экссудативным плевритом, 1 с ВИЧ, 2 с кровохарканьем, 1 с хроническим пиелонефритом, 1 с хроническим простатитом, 1 с гематурией, 1 с отдаленными последствиями туберкулеза. Среди больных 1 группы: 16 человек лечились от туберкулеза ранее, 143 – впервые обратились.

Проведено 500 обследований. На одного пациента в среднем лаборатория ОКПТД сделала 2,2 обследования. Это хороший показатель, который говорит о том, что в нашем регионе врачи в полной мере знакомы с методикой лабораторного выявления туберкулеза. Самый частый материал для исследования - мокрота (390 образцов). Однако, так как много именно диагностических пациентов, у которых трудно собрать мокроту, использовали и другой материал: промывные воды бронхов (57 образцов) – данный материал повышает чувствительность лабораторных методов, выполняется в ходе бронхоскопии. Внелегочные образцы в кол-ве 53 (моча – 33 образца, плевральный экссудат – 8 образцов, мазок из зева – 7 образцов, операционный материал – 2 образца, отделяемое из уха – 2 образца, отделяемое из половых путей – 1, мазок из трофической язвы – 1).



Среди материала оказались непригодными: 23 образца мокроты. Причины непригодности связаны с примесью слюны в 14 случаях (58,3%), с отсутствием достаточного количества материала в 7 случаях (29,2%) и с примесью еды в 1 случае (4,2%). Другие причины (8,3%).

В таблице 1 представлены результаты исследования диагностического материала у больных туберкулезом с использованием люм. микроскопии, посева на ППС, аппарата ВАСТЕС и Xpert MBT/RIF.

Большее кол-во положительных результатов на МБТ дал Вастес. Получено много положительных результатов бактериоскопии, что говорит о том, что мы имеем дело именно с деструктивным туберкулезом, с опасным в эпидемиологическом плане бактериовыделителем.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика результатов исследования диагностического материала у больных туберкулезом с использованием Xpert MBT/RIF и ВАСТЕС

Метод исследования	Люм. микроскопия		ППС*		ВАСТЕС		Xpert MBT/RIF	
	Общее количество проб мокроты	369		369		302		312
Количество положительных результатов	203	55,0%	221	60,1%	196	65,0%	191	62,0%

\* - плотная питательная среда (Левенштейна-Йенсена).

На данном слайде представлена степень именно бактериовыделения: 14,1% скудное бактериовыделение, 75,6% умеренное, 10,3% массивное.

Далее нами был проанализирован вклад каждого метода в формировании положительного бактериологического результата среди 96 больных, которые были обследованы всеми методами, но из разных проб материала (таблица 2).

Таблица 2.

Вклад бактериологических и молекулярно-генетических методов в формирование положительного бактериологического результата исследования мокроты

Общее кол-во пациентов с положительными результатами исследования мокроты	Кол-во проб материала с положительным результатом исследования разными методами					
	ППС		ВАСТЕС		Хpert MBT/RIF	
96	88	92,0%	80	83,0%	74	77,0%

Следует отметить, что в достаточно большом кол-ве случаев (10 человек) положительный результат был получен только одной методикой исследования (таблица 3). Это говорит о том, что мы могли бы пропустить 10,4% потенциально опасных пациентов.

Таблица 3.

Бактериовыделение, подтвержденное только одним методом, при использовании разных проб диагностического материала

Общее кол-во пациентов	ЛМ* +		ПЦР+		ППС+		ВАСТЕС +	
	ПЦР–	ППС–	ЛМ –	ППС–	ЛМ –	ВАСТЕС –	ЛМ –	ППС –
96	2	2,1%	1	1,05%	5	5,25%	2	2,1%

\* - люминцентная микроскопия.

Далее были проанализированы результаты исследований, полученных изучением одного образца диагностического материала всеми доступными лабораторными методами у 70 пациентов (таблица 4).

Таблица 4.

Сравнительная характеристика результатов, полученных разными методами из одной пробы мокроты

Общее кол-во пациентов	Кол-во проб материала с положительным результатом исследования разными методами							
	Люм. микроскопия		ППС		ВАСТЕС		Xpert MBT/RIF	
70	50	71,4%	61	87,1%	64	91,4%	57	81,4%

Учитывая высокую суммарную чувствительность культурального метода было выполнено сравнение результатов культурального исследования мокроты на ППС и с использованием ВАСТЕС (таблица 5).

Таблица 5.

Сравнительная эффективность выделения возбудителя туберкулеза на плотных и жидких питательных средах на один образец материала

Общее кол-во положительных проб на один образец	Кол-во проб материала с положительным результатом исследования разными методами на один образца	
	ППС	ВАСТЕС
46 (100%)	34 (74%)	46 (100%)

В таблице 6 мы провели оценку скорости выделения МБТ разными культуральными методами.

Таблица 6.

Сравнительный анализ скорости выделения возбудителя туберкулеза на разных питательных средах (с момента посева диагностического материала до момента выделения возбудителя туберкулеза)

Параметры роста	Длительность роста на среде (дни)	
	ППС	ВАСТЕС
Пределы колебаний	19-147	4-37
Средний показатель	36,4	11,7

Однако лекарственную чувствительность быстрее удалось обнаружить на ППС (таблица 7).

Таблица 7.

Сравнительный анализ скорости определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза на разных питательных средах

Параметры роста	Длительность роста на среде (дни)	
	ВАСТЕС	ППС
Пределы колебаний	6-12	21
Средний показатель	9,5	21

Далее мы оценила вклад культуральных методов в определении ШЛУ и МЛУ (таблица 8).

Таблица 8.

Вклад культуральных методов в определении ШЛУ и МЛУ у больных туберкулезом

Метод исследования	ППС	ВАСТЕС
Кол-во пациентов с МЛУ	4	8
Кол-во пациентов с ШЛУ	1	0

В таблице 9 представлена сравнительная характеристика определения чувствительности по рифампицину (маркеру МЛУ), полученная ПЦР и культуральными методами (ППС и ВАСТЕС). Если МБТ резистентна к рифампицину, то, как правило, резистентна и к изониазиду. Следовательно, необходимо корректно подбирать таким пациентом режим химиотерапии с учетом ЛУ.

Таблица 9.

Сравнительная характеристика определения чувствительности по рифампицину, полученная ПЦР и культуральными методами (ВАСТЕС и ППС)

Общее кол-во проб	ПЦР-S	ПЦР-R	ПЦР-R
	ППС-S	ППС-R	ППС-R
	ВАСТЕС -S	ВАСТЕС -R	ВАСТЕС -S
37	32 (86,5%)	3 (8,1%)	2 (5,4%)

Увы, но более в 5% случаев устойчивые к рифампицину МБТ не были обнаружены аппаратом ВАСТЕС, но были обнаружены при совместном использовании посева на ППС и аппарата Xpert MBT/RIF.

**Заключение.** Таким образом можно сделать следующие выводы: 1) Необходимо исследовать пациентов с подозрением на туберкулез всеми доступными методами выявления МБТ, включая аппараты ВАСТЕС, Хpert МВТ/RIF и посев на ППС. 2) С помощью аппарата ВАСТЕС положительный результат посева материала на МБТ можно получить быстрее, что поможет ускорить начало лечения пациента с впервые выявленным туберкулезом. 3) Чтобы не упустить МЛУ и ШЛУ туберкулез необходимо комплексное исследование одной пробы всеми доступными методами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Елисеев П.И., Тарасова И.В., Марьяндышев А.О. Роль молекулярно-генетических методов в повышении эффективности диагностики туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий // Туберкулез и болезни легких - 2014. - Т.91. №9. - С. 11-12.
2. Бадакшанов А.Р., Пупыкина К.А., Хасанова Г.М. Анализ использования антибиотиков населением г. Уфы по данным аптечных организаций // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2019. - №4. - С. 406-416.
3. Оськин Д.Н., Панин И.В., Добин В.Л. Характеристика лекарственной устойчивости МБТ у больных с рецидивами туберкулёза органов дыхания рязанской области // Земский врач - 2012. №4. - С. 59-60.
4. Спиридонова Л.Г., Пашкова Н.А., Маурер Г.Д. Эффективность применения автоматизированных систем в культуральной диагностике туберкулеза // Медицинский альманах - 2011. - №4. - С. 62-65.

УДК 616.24-002-02

© Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З., Фархутдинов У.Р., Мирхайдаров А.М., Амирова Э.Ф., Гафурова Э.Н., Загидуллин Н.Ш., 2019

**ЗУЛКАРНЕЕВ Р.Х.<sup>1</sup>, ЗАГИДУЛЛИН Ш.З.<sup>1</sup>, ФАРХУТДИНОВ У.Р.<sup>1,2</sup>,  
МИРХАЙДАРОВ А.М.<sup>3</sup>, АМИРОВА Э.Ф.<sup>2</sup>, ГАФУРОВА Э.Н.<sup>2</sup>, ЗАГИДУЛЛИН Н.Ш.<sup>1</sup>  
S.PNEUMONIAE КАК ВОЗБУДИТЕЛЬ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ ПО  
ДАНЫМ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРОВ Г. УФЫ**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ,  
г. Уфа, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», г. Уфа, Российская Федерация

<sup>3</sup>ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №13», г. Уфа, Российская Федерация

***Аннотация.** Цель:* изучить региональные особенности *S.pneumoniae* в общей структуре бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии, ее сезонную динамику, в том числе при сопутствующей ХОБЛ.

*В исследование включены 272 случая ВП у взрослых. Получено 127 положительных результатов культурального исследования мокроты с определением возбудителя ВП. S.pneumoniae преобладал в общей структуре бактериальных возбудителей ВП - 71,7%. Не отмечено различий встречаемости S.pneumoniae в зависимости от возраста больных ВП. Высеваемость S.pneumoniae имела выраженную сезонную вариабельность с наивысшими уровнями в осенний и весенний периоды.*

*Выводы:* S.pneumoniae сохраняет свое значение в качестве ведущего возбудителя ВП у взрослых в регионе. Необходима систематическая вакцинация от пневмококковой инфекции.

***Ключевые слова:** внебольничная пневмония, этиология, S.pneumoniae, сезонность, ХОБЛ.*

**ZULKARNEEV R.H.<sup>1</sup>, ZAGIDULLIN Sh.Z.<sup>1</sup>, FARHUTDINOV U.R.<sup>1,2</sup>,  
MIRHAJDAROV A.M.<sup>3</sup>, AMIROVA E.F.<sup>2</sup>, GAFUROVA E.N.<sup>2</sup>, ZAGIDULLIN N.Sh.<sup>1</sup>  
S.PNEUMONIAE ETIOLOGY OF COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN  
PULMONOLOGICAL HOSPITALS OF UFA**

<sup>1</sup>Bashkir state medical university, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup>City clinical hospital №21 of Ufa, Russian Federation

<sup>3</sup>City clinical hospital №13 of Ufa, Russian Federation

**Annotation.** *Objective: to study the regional contribution of s.pneumoniae to the bacterial etiology of community-acquired pneumonia (CAP), its seasonal dynamics and features in patients with concomitant COPD disease.*

*272 cases of CAP were included in retrospective analysis. 127 sputum bacteriological cultural tests were positive. S. pneumoniae prevailed in the general structure of bacterial pathogens of CAP - 71.7%. There were no differences in the incidence of S. pneumonaie depending on the age of patients with CAP. Appearance of S.pneumoniae as a pathologic agent of CAP had seasonal variability with the highest levels of autumn and spring.*

*Conclusions: S. pneumoniae retains the leading causative agent of CAP in adults in the region. Systematic vaccination against pneumococcal infection is required.*

**Key words:** *community-acquired pneumonia, etiology, S.pneumoniae, seasonality, COPD.*

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из самых актуальных проблем современной медицины. S.pneumoniae занимает ведущее место в этиологии ВП, достигая в России уровня 86,3% [1]. В других странах мира S.pneumoniae также является ведущим возбудителем ВП с долей 12-85% [8].

**Цель:** изучить региональные особенности s.pneumoniae в общей структуре бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии, ее сезонную динамику, в том числе при сопутствующем заболевании ХОБЛ.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ этиологии ВП в условиях реальной клинической практики по данным специализированных отделений пульмонологии и сертифицированных бактериологических лабораторий ГКБ №13 и ГКБ №21 г. Уфы с января 2017 г. по июль 2019г. Проводилось культуральное исследование мокроты, серологический анализ с определением титра иммуноглобулинов к ряду возбудителей инфекций дыхательных путей.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета анализа MS Excel 2010. Для оценки статистической значимости различий использовался критерий  $\chi$ -квадрат. Достоверными считались различия с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Всего в исследование были включены 272 госпитализированных взрослых пациента с ВП. Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика случаев ВП (n=272)

	Показатели (n, %)
Возраст, лет (M±σ, интервал)	50,0±19,1, 18-101
Старше 65 лет	76 (27,9%)
Пол, м/ж	187/85 (69/31%)
Тяжелое течение ВП	30(11,2%)
Сопутствующие заболевания (все)	207 (76,1%)
Сердечно-сосудистые	60 (22,1%)
Бронхо-легочные	30 (11,0%)
ЖКТ	33 (12,1%)
Сахарный диабет	8 (2,9%)
ОРВИ	72 (26,5)
Неблагоприятный исход	6 (2,2% от всех случаев ВП, 20% от случаев тяжелых ВП))
Сезонность заболевания, %	
Зима	27,5
Весна	26,3
Лето	16,0
Осень	30,2

Ни один из пациентов не был вакцинирован антипневмококковой вакциной.

**Результаты и обсуждение.**

Всего получено 127 (46,7%) положительных результатов с определением возбудителя ВП из общего числа 272 культуральных анализов мокроты. *S.pneumoniae* преобладал в общей структуре бактериальных возбудителей ВП - 91 случай (71,7%). *K.pneumoniae* была выделена в 8 случаях (6,3%), *s.aureus* – 3 (2,4%), *p.aeruginosa* – 2 (1,6%).

Ранее были изучены региональные особенности этиологии ВП. В частности, в регионе наибольшая частота выделения из мокроты больных ВП была характерна для *S.pneumoniae* - 27,5% случаев [2]. В другом исследовании [3], проведенном в г. Уфа, частота встречаемости *S.pneumoniae* при ВП была невысокой - 17,1%, однако с учетом микробных ассоциаций эта величина достигала 37%. Следует отметить, что в данном исследовании был использован расширенный спектр аналитических методов, что, по-видимому, обусловило некоторые различия в полученных результатах.



Представляет интерес анализ этиологии ВП в зависимости от возраста. По данным [8] в старшей возрастной группе >65 лет чаще встречается *S.pneumoniae* в качестве возбудителя ВП, чем в группе моложе 65 лет. Мы не обнаружили различий встречаемости *S.pneumoniae* в зависимости от возраста. В группе больных ВП моложе 65 лет *S.pneumoniae* был обнаружен в 70 случаях (82,4%), в возрастной группе 65 лет и старше – 19 (82,6%),  $p>0,1$ .

В настоящее время ВП характеризуется высокой круглогодичной заболеваемостью, с некоторым сезонным снижением летом [4, 5, 7]. В нашем исследовании встречаемость *S.pneumoniae* имела выраженную сезонную вариабельность с наивысшими уровнями в осенний и весенний периоды (рис. 1), в октябре-ноябре и марте-апреле, и наименьшим уровнем в январе-феврале. В это же время отмечено увеличение случаев *k.pneumoniae*, *s.aureus*, *p.aeruginosa*. Эти результаты согласуются с данными группы исследователей [7], которые с помощью серологических методов диагностики установили распределение доли *S.pneumoniae* в этиологической структуре ВП по сезонам: осень - 58%, зима - 32%, весна - 44%, лето - 41%. В то же время по данным [4] *S. pneumoniae* в качестве возбудителя ВП встречается чаще всего в зимний период - 21%, весной - 17%, летом - 14%, осенью - 13% ( $p<0,001$ ).

Исследователи отметили статистически достоверную корреляцию между самой низкой средней сезонной температурой и пневмонией, имеющей пневмококковую этиологию. В другом исследовании [5] также установлена значимая корреляция между снижением средней сезонной температуры воздуха и пневмококковой этиологией ВП с коэффициентом линейной корреляции  $r=-0,33$ ,  $p<0,05$ .

Вместе с тем, следует иметь в виду, что большинство подобных исследований проводились в достаточно теплых приморских климатических зонах и их результаты не всегда могут быть распространены на зоны умеренного континентального климата.

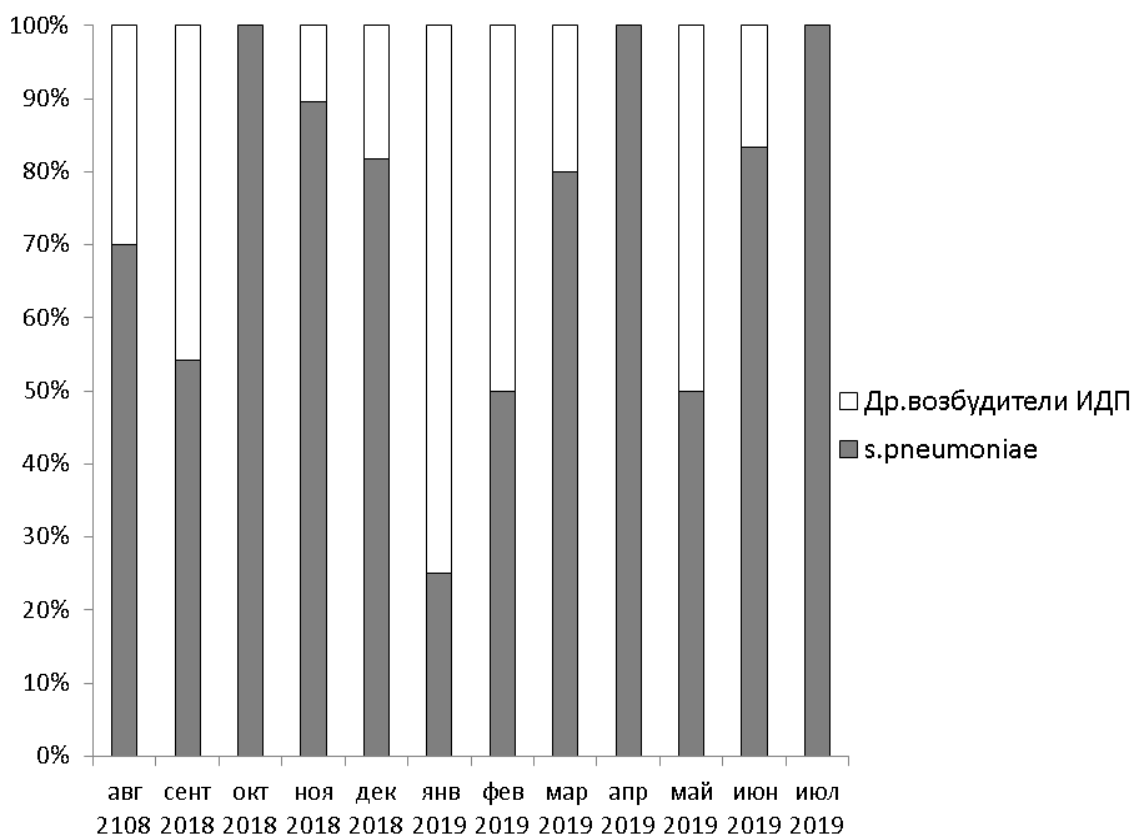


Рис. 1. Сезонная динамика доли *S.pneumoniae* в структуре актуальных возбудителей инфекций дыхательных путей (ИДП) с КОЕ>10<sup>4</sup> по данным исследования мокроты больных ВП.

Пневмококковая этиология ВП при сочетании с ХОБЛ имела свои особенности. При бактериологическом исследовании мокроты у больных ВП и ХОБЛ *S.pneumoniae* высевался в 25,8% случаев, *S.aureus* - 7,3%. В то же время у больных с обострением ХОБЛ без ВП только в 5% случаев высевался *S.pneumoniae*. Согласно ранее полученным данным [6] *S.pneumoniae* определялся одинаково часто как у больных с ВП и ХОБЛ - 37,9%, так и у больных ВП без ХОБЛ – 42,8%.

У больных ВП и ХОБЛ более часто обнаруживались антитела к атипичным возбудителям респираторных инфекций, по сравнению с больными ВП без ХОБЛ. У 40,2% больных ВП и ХОБЛ выявлена атипичная бактериальная инфекция: *S.pneumoniae* в 19,2% случаев, *M.pneumoniae* в 21,1% больных. В группе больных с ВП атипичная инфекция в крови обнаружена существенно реже - лишь у 20% больных ( $p < 0,05$ ): *S.pneumoniae* в 8,2% случаев, *M.pneumoniae* в 11,1% случаев. Наличие «атипичной» флоры также должно учитываться при назначении антибактериальной терапии пациентам ВП на фоне ХОБЛ.

### **Выводы.**

1. В качестве ведущего возбудителя ВП у взрослых в регионе сохраняет свое значение *S.pneumoniae* - 71,7% случаев ВП, без значимых отличий в контингентах различного возраста.
2. ВП, вызванную *s.pneumoniae*, следует рассматривать как широко распространенное круглогодичное заболевание.
3. При сочетании ВП и ХОБЛ сохраняется этиологическая роль *S.pneumoniae* на фоне увеличения частоты ассоциаций с атипичной микрофлорой - *C.pneumoniae* и *M.pneumoniae*.
4. С целью профилактики пневмококковой пневмонии необходимо проводить систематическую антипневмококковую вакцинацию, в первую очередь – в группах риска, а также среди здоровых лиц.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бруснигина Н.Ф., Мазепа В.Н., Самохина Л.П., Чернявская О.М., Орлова В.А., Сперанская Е.В., Скобло Л.Е., Кленина Н.Н., Барышева Н.Н. Этиологическая структура внебольничной пневмонии // Медицинский альманах - 2009. - №2(7). - С. 118-120.
2. Лёвина Е.Г. Клинико-иммунологическая оценка различных схем антибиотикотерапии при внебольничной пневмонии: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.05, 14.00.36 // Башкир. гос. мед. ун-т. - Уфа, - 2006. - 23 с.
3. Мавзютова Г.А., Кузовкина О.З., Мирсяяпова И.А. Диагностическое значение современных методов микробиологической верификации внебольничной пневмонии в клинической практике // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015. - №12. – С. 31-34.
4. Cilloniz C., Ewig S., Gabarrus A., Ferrer M., Puig de la Bella Casa J., Mensa J., Torres A. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia // *Respirology*. - 2017. - V.22. - P. 778–785.
5. Herrera-Lara S., Fernández-Fabrellas E., Cervera-Juan A., Blanquer-Olivas R. Do Seasonal Changes and Climate Influence the Etiology of Community Acquired Pneumonia? // *Arch Bronconeumol*. – 2013. - V.49(4). – P. 140–145.
6. Liapikou A., Polverino E., Ewig S., Cillóniz C., Marcos M.A., Mensa J., Bello S., Martin-Loeches I., Menéndez R., Torres A. Severity and outcomes of hospitalised community-acquired pneumonia in COPD patients // *Eur Respir J*. - 2012. - V.39. – P. 855–861.
7. Lieberman D., Lieberman D., Porath A. Seasonal variation in community-acquired pneumonia // *Eur Respir J*. – 1996. – V.9. – P. 2630–2634.
8. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., Viegi G., Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2014. - V.33. – P. 1065–1079.

УДК 616-002.5-08

© Иномзода Д.И., Ёдгорова М.Д., Носирова М.П., 2019

**ИНОМЗОДА Д.И., ЁДГОРОВА М.Д., НОСИРОВА М.П.  
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ В  
РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН**

Таджикский Государственный медицинский университет  
имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Таджикистан

***Аннотация:** Цели и задачи общей врачебной практики, исходящие от ее медико-социальной сути, предполагают ведущую роль семейной медицины в профилактике, своевременной (ранней) диагностике, лечения и реабилитации туберкулеза среди населения.*

*Характеризуется уровень общей заболеваемости активным туберкулезом, её часть - активного туберкулеза органов дыхания, особенности заболеваемости распространения туберкулеза в зависимости от степени урбанизации населения.*

*Показатель первичной заболеваемости туберкулезом рекомендуется использовать как интегральный критерий для оценки уровня эффективности семейной медицины.*

***Ключевые слова:** Общая врачебная практика (семейная медицина), Цели развития тысячелетия, туберкулез как медико-социальная проблема.*

**INOMZODA J.I., YODGOROVA M.J., NOSIROVA M.P.  
INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN THE FAMILY MEDICINE IN THE  
REPUBLIC OF TAJIKISTAN**

Tajik state medical University named after Abuali ibni Sino, Dushanbe, Tajikistan

***Annotation:** The goals and objectives of General Practice, emanating from its medico-social essence, suggest the leading role of Family Medicine in the prevention, timely (early) diagnosis, treatment and rehabilitation of tuberculosis among the population.*

*Characterized by the level of general incidence of active tuberculosis, its part - active tuberculosis of the respiratory organs, especially the incidence of tuberculosis, depending on the degree of urbanization of the population.*

*The primary incidence rate of tuberculosis is recommended to use as an integral criterion to assess the level of effectiveness of family medicine.*

*Key words: General medical practice (Family Medicine), Millennium Development Goals, tuberculosis as a medical social problem.*

**Актуальность темы** исследования вытекает: во-первых, из тенденции к росту заболеваемости и смертности от туберкулеза независимо от возраста, значительного экономического ущерба, тяжести течения, хронизации заболевания, значительной инвалидизации населения, множественной локализации патологического процесса и многообразия источников инфекции, формирования лекарственной устойчивости у возбудителей туберкулеза; во-вторых, из функциональных задач семейной медицины – оказание первичной медико-социальной помощи населению вне зависимости от социального статуса пациента и вида болезни; приоритета профилактической работы и пропаганды ЗОЖ, динамическое наблюдение, оказание срочной помощи при неотложных состояниях, своевременная консультация и госпитализация в установленном порядке, лечебная и реабилитационная работа в соответствии с квалификационной характеристикой, своевременное осуществление экспертизы нетрудоспособности и др. [5, 6].

Показатель первичной заболеваемости активным туберкулезом, уровень и объем медицинских вмешательств при них (первичная профилактика, ранняя диагностика, своевременное лечение, реабилитационные и эпидемиологические мероприятия) отражают качество медицинской помощи, степень интеграции медицинского персонала, проблемно-ориентированного и пациент-центрированного подхода. [1, 2, 3, 4].

Актуальность темы исследования подтверждается также тем, что снижение уровня заболеваемости активным туберкулезом были признаны в качестве основных Целей развития тысячелетия, утвержденных ООН в 2000 г. В 2015 г. осуществлено итоговое рассмотрение достигнутых результатов ЦРТ, рекомендовано включать принципиальные задачи ЦРТ во все национальные и глобальные планы (программы), посвященные охране здоровья населения.

**Материал и методы исследования.** Осуществлен динамический медико-статистический анализ показателя первичной заболеваемости населения Республики Таджикистан активным туберкулезом (в соответствии с МКБ-10) в период внедрения и развития в системе здравоохранения Республики Таджикистан общей врачебной практики / семейной медицины (2002-2018 г.г.) в контексте общей заболеваемости туберкулезом всех органов и систем (МКБ-10: A15-19), заболеваемость активным туберкулезом органов дыхания (МКБ-10: A15-16). Отдельно изучался вопрос доли заболевших из числа сельских жителей.

**Результаты исследования.** Медико-статистическая и структурная характеристика результатов выявления активного туберкулеза в целом по Республике Таджикистан в контексте внедрения и дальнейшего развития семейной медицины (2002, 2005, 2010, 2015 и 2018 г.г.) выявила следующие тенденции.

Показатель «Первичный активный туберкулез всех органов и систем» (МКБ-10: А15-19) за исследованный период имел две тенденции: в период 2002-2010 г.г. наблюдалось повышение (на 50%, с уровня 49,9 до 78,6 на 100 тыс. населения), в период 2010-2018 г.г. – констатировано снижение на 30% (с 78,6 до 55,7 на 100 тыс. населения).

Показатель «Активный туберкулез органов дыхания» (МКБ-10: А 15-16) за изученный период также подвергался двум тенденциям: в период с 2002 г. по 2010 г. наблюдалось достоверное повышение уровня заболеваемости (на 86,4%, с показателя 49,9 до 78,6 на 100 тыс. населения), в период 2010-2018 г.г. - констатировано снижение на 30% (с 78,6 до 55,7 на 100 тыс. населения).

В структуре впервые заболевших активным туберкулезом населения прослеживается достоверное преобладание жителей сельской местности: в период с 2002 г. по 2010 г. доля впервые заболевших активным туберкулезом сельских жителей возросла на 12,4% и равнялась 73,9%; к 2015 г. этот критерий равнялся 76,7% (увеличение по сравнению с 2002 г. – на 14,9%).

**Выводы.** (1) Результаты исследования позволяют считать достигнутыми Цели развития тысячелетия в Республике Таджикистан в контексте показателя заболеваемости населения туберкулезом. (2) Выявлена значимый (достоверный) вклад общей врачебной практики (семейной медицины) в достижении Целей развития тысячелетия в аспектах снижения заболеваемости населения активным туберкулезом. (3) Уровень показателя первичной заболеваемости населения активным туберкулезом следует считать одним из основных критериев оценки эффективности службы семейной медицины. (4) Считать необходимым дальнейшее совершенствование интеграции общей врачебной практики (семейной медицины), общей лечебной сети и специализированной противотуберкулезной помощи, а также клинико-диагностических подразделений на всех уровнях иерархии территориальной (районной, областной, страновой) службы здравоохранения.



Рис. 1. Число больных с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза.



Рис. 2. Структура впервые выявленных с диагнозом активного туберкулеза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пылаева Ю.В. Организация противотуберкулезной помощи в общей врачебной практике на примере Ступинского района Московской области / Автореф. канд. дисс., - М., - 2009, - 28 с.
2. Курманова К.Б., Тастанбекова Л.М. Инфекционные болезни в общей медицинской практике // Вестн. КазНМУ, - 2013, №2, - С. 63-66 ([www.kaznmu.kz](http://www.kaznmu.kz)).
3. Общая врачебная практика: национальное руководство. В 2 т. Т. 1 / Под ред. акад. РАМН И.Н. Денисова, проф. О.М. Лесняк – М: ГЭОТАР-Медиа, - 2013. – 976 с.
4. Сборник нормативно-правовых и отчетно-учетных документов по семейной медицине - Душанбе, - 2006, - 239 с.
5. Хисамутдинов Р.А., Янгуразова З.А., Галиев М.А., Хасанова Г.М., Рашитова Г.С., Сауганова А.Р. Основные проблемы оптимизации планирования и управления здравоохранением // Социально-медицинская работа: состояние, проблемы и перспективы развития в современном обществе: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - Уфа. РИЦ БашГУ. - 2011. - С. 86-92.
6. The Millennium Ecosystem Assessment / Current State Trends / - [http:// www.maweb.org/en/index.aspx](http://www.maweb.org/en/index.aspx).



УДК: 615.322

© Красюк Е.В., Пупыкина К.А., Красюк А.Д., 2019

**КРАСЮК Е.В., ПУПЫКИНА К.А., КРАСЮК А.Д.**  
**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТЕНИЙ РОДА**  
**МОНАРДА, ИНТРОДУЦИРУЕМЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

***Резюме:** В статье приведены результаты изучения антимикробной активности пяти растений рода монарда, интродуцируемых в Республике Башкортостан. Исследовались различные экстракты – водные и водно-спиртовые, полученные из травы различных видов монарды, причем водно-спиртовые упаривались, для удаления спирта и сухой экстракт растворяли в воде. Установлено, что более активно влияют на задержку роста микроорганизмов водно-спиртовые извлечения различных видов монарды и проявляют антимикробную активность.*

***Ключевые слова:** монарда трубчатая, монарда двойчатая, монарда гибридная, монарда лимонная, монарда Рассела, экстракты, антимикробная активность.*

**KRASYUK E.V., PUPYKINA K.A., KRASYUK D.A.**  
**THE STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF MONARDA PLANTS INTRODUCED**  
**IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

***Abstract:** The article presents the results of the study of antimicrobial activity of five plants of the genus *Monarda* introduced in the Republic of Bashkortostan. Various extracts were investigated – water and water-alcohol, obtained from the herbae of various species of *Monarda*, and water-alcohol evaporated, to remove the alcohol and dry extract was dissolved in water. It was found that water-alcohol extracts of different types of *Monards* have a more active effect on the growth retardation of microorganisms and exhibit antimicrobial activity.*

***Key words:** *Monarda fistulosa*, *Monarda didyma*, *Monarda hybrida*, *Monarda citriodora*, *Monarda Rassela*, extracts, antimicrobial activity.*

В основе эффективного лечебного действия антибактериальных и антимикробных препаратов лежит высокая чувствительность к ним возбудителей заболеваний, создание

терапевтически значимой концентрации препарата в очаге поражения, минимальные побочные действия на организм человека. Но в последнее время наблюдается формирование резистентности возбудителей инфекций (стафилококки, псевдомонады, энтеробактерии) к антибактериальным, антимикробным препаратам и антисептикам, при этом обнаруживаются устойчивые варианты микроорганизмов на которых антибактериальная терапия не действует [1]. В России и во всем мире наблюдается повышенный интерес к изучению и использованию лекарственного растительного сырья и препаратов на их основе в антибактериальной терапии [3]. Это обусловлено тем, что в растениях содержатся ценные биологически активные вещества, оказывающие разностороннее влияние на организм человека. Проведенные экспериментальные исследования показывают, что устойчивость патогенных возбудителей к растительным противомикробным средствам не развивается так быстро, как к синтетическим антибактериальным препаратам [3, 4]. К тому же сочетанием нескольких растений с разными биологически активными веществами и введением переменных противомикробных компонентов возможно повысить эффективность средства. Поэтому одной из важных задач фармацевтической науки является поиск, исследование и разработка новых эффективных средств растительного происхождения для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний, особенно вызванных различными микроорганизмами.

Перспективными для изучения являются растения рода Монарда (*Monarda* L.). Монарда занимает одно из первых мест среди растений по своим бактерицидным свойствам. Бактерицидную активность растения связывают с содержанием большого количества тимола и карвакрола в составе эфирного масла, а также содержанием флавоноидов, фенолкарбоновых, оксикоричных кислот и других соединений.

**Цель работы.** Исследование антибактериальной активности в различных видах растений рода *Monarda* L., интродуцируемых в Республике Башкортостан.

**Материалы и методы.** В качестве объектов исследования служили образцы травы различных видов монарды, интродуцируемых в Ботаническом саду-институте Уфимского научного центра Российской Академии Наук, и собранные в фазу цветения: монарда трубчатая (*M.fistulosa*), монарда двойчатая (*M.didyma*), монарда гибридная (*M.hybrida*), монарда лимонная (*M.citriodora*), монарда Рассела (*M. Rassela*).

Анализ антимикробной активности проводили диско-диффузным методом. Посев колоний производили в чашки Петри. Для приготовления бактериологической суспензии используется метод прямого суспензирования в стерильном изотоническом растворе [5].

**Результаты и их обсуждение.** Изучение антимикробной активности проводили в водных и водно-спиртовых экстрактах, полученных из травы монарды. Водные растворы из травы монарды готовили в соответствии с требованиями ГФ-XIV в соотношении сырье экстрагент - 1:10 [2]. Водно-спиртовые растворы готовили в соотношении 1:10. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый с подобранной оптимальной концентрацией, которая составила 70%, кипятили на водяной бане 30 мин, далее отгоняли спирт до получения сухого экстракта, и полученный остаток растворяли в воде в соотношении 1:10. Далее стерильные диски пропитывали полученными для исследования экстрактами и помещали в чашки Петри с засеянными культурами микроорганизмов. Результаты определения антимикробной активности экстрактов из травы монарды представлены в таблице 1.

Таблица 1.

## Результаты изучения антимикробной активности экстрактов монарды

Объект исследования	Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов, мм				
	<i>St. aureus</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>Ps. aeruginos</i>	<i>Ent. faecalis</i>	<i>C. albicans</i>
Водные экстракты					
М. трубчатая	11,0±0,5	2,5±0,1	7,5±0,4	1,8±0,2	13,0±0,7
М двойчатая	10,0±0,3	3,5±0,3	8,0±0,3	2,0±0,2	9,5,0±0,5
М.гибридная	6,0±0,1	-	5,5±0,1	1,0±0,1	7,5,0±0,2
М.лимонная	5,0±0,2	-	5,0±0,4	0,6±0,01	5,0±0,2
М. Рассела	4,5±0,3	-	3,5±0,1	0,5±0,03	5,5±0,2
Спиртовые экстракты					
М. трубчатая	11,5±0,4	4,5±0,3	10,0±0,3	5,0±0,2	17,5±0,9
М двойчатая	12,0±0,4	4,0±0,3	11,0±0,2	3,5±0,3	16,0±0,7
М.гибридная	7,5±0,6	1,5±0,1	6,0±0,1	1,5±0,1	9,0±0,8
М.лимонная	8,0±0,6	2,0±0,1	6,5±0,2	2,0±0,1	7,5±0,6
М. Рассела	5,0±0,4	1,5±0,1	4,5±0,3	1,0±0,1	8,0±0,4

Проведенный анализ показал, что и водные, и спиртовые экстракты из всех видов монарды обладают выраженной антимикробной активностью в отношении микроорганизмов *St.aureus*, *Ps. aeruginos*, *C.albicans*. Однако, следует отметить, что более активно влияют на задержку роста микроорганизмов спиртовые экстракты, причем извлечения из травы

монарды трубчатой и двойчатой более выражено. Наиболее выраженная антимикробная активность спиртовых экстрактов связана с тем, что в водно-спиртовые извлечения из травы монарды переходит большее количество ценных биологически активных веществ, которые проявляют выраженную антимикробную активность – это флавоноиды, фенолкарбоновые и оксикоричные кислоты, эфирные масла и другие вещества.

#### **Выводы:**

1. Изучена антимикробная активность различных видов рода монарда, интродуцируемых в Республике Башкортостан.
2. Проведена сравнительная характеристика извлечений из травы монарды и установлено, что водно-спиртовые извлечения пяти видов монарды более активно влияют на задержку роста микроорганизмов и, следовательно, проявляют антимикробную активность.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Голубовская О.А. Резистентность к лекарственным средствам - Проблема XXI века // Новости медицины и фармации - 2011. №4 - С. 20-21.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека - 2018. – Режим доступа: <http://www.femb.ru>.
3. Ивакина С.Н., Бадакшанов А.Р., Пупыкина К.А., Хасанова Г.М., Хасанова А.Н. Анализ ассортимента противомикробных лекарственных препаратов, применяемых при лечении инфекционных заболеваний // Вестник современной клинической медицины. - 2018. - Т.11. №6. - С. 16-22.
4. Моисеев Д.В. Антимикробная активность растительного сырья, содержащего фенольные соединения, в зависимости от типа упаковки и температурных режимов хранения // Вестник ВГМУ – 2014. - Т.13, №5 – С. 130-136.
5. Оценка фармакологической активности видов монарды, интродуцированной в республике Башкортостан / Н.Н. Макарова, И.В. Петрова, К.А. Пупыкина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана - 2015. - Т.10, №5(59). - С. 67-70.

УДК 616.9

© Мавзютова Г.А., Баймиев А.Х., Хабирова А.Д., Мавзютова А.А., Юмагузина И.И., 2019

**МАВЗЮТОВА Г.А., БАЙМИЕВ А.Х., ХАБИРОВА А.Д., МАВЗЮТОВА А.А.,  
ЮМАГУЗИНА И.И.**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ**

ФГБОУ ВО Минздрава России «Башкирский государственный медицинский университет»,  
г. Уфа. Россия

***Аннотация:** Развитие резистентности к антимикробным препаратам представляет серьёзную проблему для здравоохранения. С целью оценки значимости методов определения антимикробной активности препаратов, было проведено тестирование референтным и диско-диффузионным методами. Данное исследование показало преимущество определения модифицированным референтным методом минимальной подавляющей концентрации для оценки антибиотикорезистентности и эффективности антимикробных препаратов.*

***Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, диагностика, минимальная подавляющая концентрация.*

**MAVZYUTOVA G.A., BAYMIEV A.KH., KHABIROVA, A.D., MAVZYUTOVA A.A.,  
YUMAGUZINA I.I.**

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF METHODS FOR DETERMINING  
ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIA**

FGBEI HE Health Ministry, RF «Bashkir State Medical University», Ufa. Russia

***Annotation:** The development of antimicrobial resistance poses a major public health problem. In order to assess the importance of methods for determining antimicrobial activity of medicines, tests were carried out by reference and disco-diffusion methods. This study showed the advantage of determining the minimum inhibitory concentration by modified reference method to evaluate the antibiotic resistance and efficacy of antimicrobial drugs.*

***Key words:** antibiotic resistance, diagnostics, minimum inhibitory concentration.*

**Актуальность.** Проблема антибиотикорезистентности в последние годы приобретает всё более угрожающий характер, поскольку в процесс формирования устойчивости к антибактериальным препаратам вовлечены практически все известные как, безусловно, так и условно-патогенные виды бактерий, актуальные при инфекционных процессах самой различной локализации [6, 9, 10, 12-14, 16-18].

Формируется устойчивость даже к карбапенемам, являющимися на сегодняшний день наиболее эффективными препаратами при лечении инфекций [17]. Темпы роста резистентности микроорганизмов к существующим АБП – реальная угроза обезоруживания медицины в ближайшем будущем [3, 14, 18]. Стремительно сокращающийся перечень эффективных антибактериальных препаратов является основанием для поиска и/или синтеза новых соединений, обладающих противомикробной активностью [2, 4, 11].

В настоящее время уже понятно, что наиболее часто антибиотикорезистентность связана с нерациональной антибиотикотерапией (без учета этиологии, в неадекватных дозах и др.). Этому, с одной стороны, способствовало чрезмерное «увлечение» клиницистов эмпирической антибиотикотерапией, с другой – методологические трудности этиологической верификации диагноза и определения антибиотикорезистентности, в особенности при тяжелых инфекциях [7, 8].

Вне зависимости от причин развития антибиотикорезистентности для эффективного её преодоления и для контроля эпидемиологической ситуации в целом необходимы соответствующие инструменты – это информативные стандартизированные методы оценки эффективности как уже применяемых, так и новых антибактериальных препаратов, которые, в зависимости от решаемых задач. Открываются определенные перспективы в связи с всё более широким внедрением в лабораторную практику молекулярно-биологических технологических решений [1, 5]. Разработка таких методов, в особенности количественных, в настоящее время является одной из приоритетных задач [3, 15].

В связи с этим **целью данного исследования** явилась стандартизация условий *определения минимальных подавляющих концентраций антимикробных соединений в микрообъемах* и сравнительная оценка модификации с результатами классического диско-диффузионного метода (ДДМ).

**Материалы и методы.** В качестве тестовых микроорганизмов использовали музейные штаммы из коллекции Клиники БГМУ: *Escherichia coli* (№ 25922 ATCC), *Pseudomonas aeruginosa* (№27853 ATCC), *Staphylococcus aureus* (№206 ATCC) и в качестве отрицательного для антибактериальных препаратов контроля - *Candida albicans* (№181210169-1).

Для определения минимальных подавляющих концентраций в микрообъемах использовались наиболее широко применяемые в настоящее время антибактериальные препараты: цефтазидим (CAZ) (ОАО «КРАСФАРМА», Россия); цефтриаксон (CTR) (ОАО «Синтез», Россия); цефепим (ЦЕФ) (ОАО «Синтез», Россия); цефоперазон (CPZ) (ОАО «КРАСФАРМА», Россия); цефазолин (CZ) (ОАО «Синтез», Россия) и амикацин (АК) (ОАО «КРАСФАРМА», Россия). Для диско-диффузионного метода использовались стандартные диски с одноименными антибиотиками («HiMedia», Индия).

Исследования диско-диффузионным методом проводили по общепринятой методике.

Для определения минимальных подавляющих концентраций тестовых культур в микрообъемах инокулюм готовили суспендированием в 10 мл бульона Мюллера-Хинтона («HiMedia», Индия) и для *S. albicans* – бульон Сабуро («HiMedia», Индия) 4-5 морфологически однородных колоний, выращенных на неселективной твердой питательной среде при 37°C в течение 18-24 часов до значения мутности 0,5 стандарта МакФарланд ( $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Сразу после этого инокулюм дополнительно разводили в бульоне Мюллера-Хинтона (1:100) и вносили в стерильных условиях в лунки полистироловых планшетов для культур клеток в объеме 100 мкл ( $5 \times 10^6$  КОЕ/мл) в течение не более 30 мин. Предварительно готовили серийные двукратные разведения исследуемых антибиотиков в бульоне Мюллера-Хинтона в диапазоне от 0,05 мг/л до 0,003125 мг/л, которые вносили в лунки полистироловых планшетов для культур клеток по 100 мкл. Каждое разведение для каждой тестовой культуры исследовали в дублях. В качестве положительного контроля (ПКО) использовали 100 мкл бульона и 100 мкл инокулюма соответствующего микроорганизма без антибиотика в дублях, в качестве отрицательного контроля - бульон Мюллера-Хинтона или бульон Сабуро. Планшеты для микроразведений перед инкубацией заклеивались прозрачной пленкой и инкубировались в полиэтиленовых пакетах для предотвращения высушивания 16-20 часов при 37°C. В стопки для более равномерного нагревания планшеты укладывали не более чем по пять штук. Задержку роста учитывали по изменению оптической плотности на спектрофотометре («BioRad, США).

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенных исследований диско-диффузионным методом было установлено, что цефтазидим *in vitro* проявлял антимикробную активность в отношении *E.coli*, *S. aureus*, но не *P. aeruginosa*. Цефтриаксон оказался эффективным в отношении *E.coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*; цефепим - в отношении *E.coli*, но не *S. aureus*, *P. aeruginosa*; цефоперазон - в отношении *E.coli* и *P. aeruginosa*, но не *S. aureus*. Цефозалин показал умеренную антибактериальную активность в отношении *E.coli*

и *P. aeruginosa* (№27853, но не *S. aureus*, тогда как амикацин был эффективным в отношении всех тестовых культур, включая *C. albicans*.

Результаты представлены на рис.1.

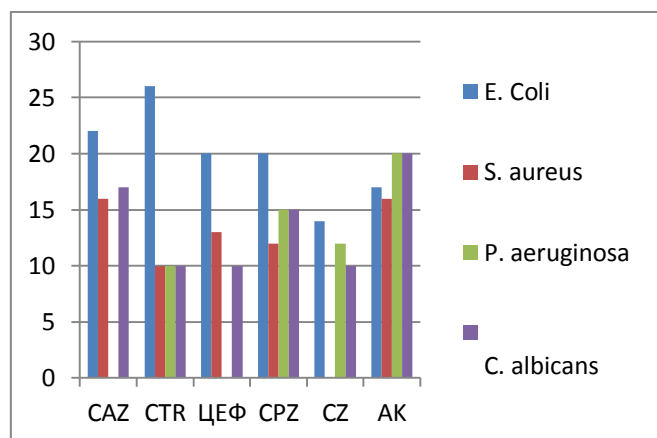


Рис. 1. Диаметры зон задержки роста (мм) при использовании ДДМ.

В этой связи крайне интересные данные были получены при определении минимальных подавляющих концентраций тестируемых антибиотиков в микрообъемах. Результаты представлены на рисунках 2-4.

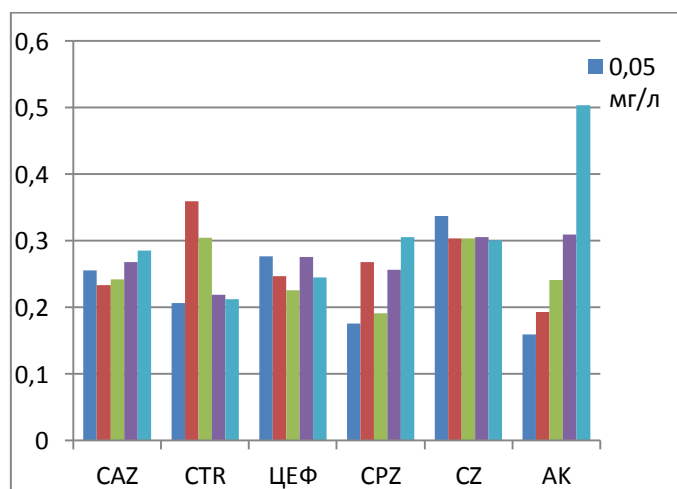


Рисунок 2. Оценка антибиотикорезистентности *E.coli* (мг/л) референтным методом.



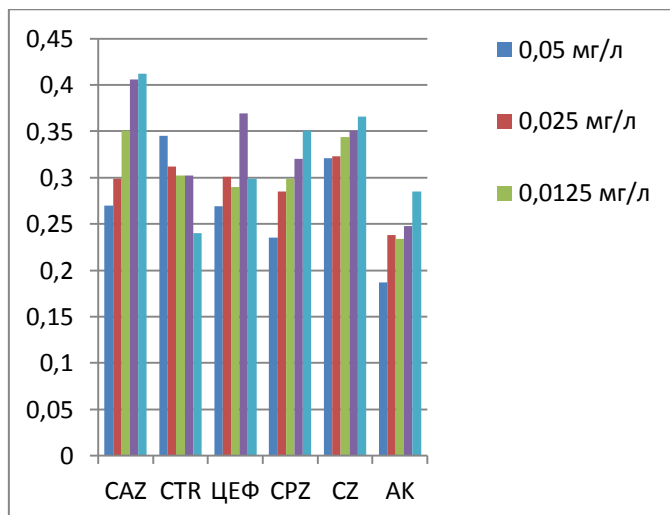


Рисунок 3. Оценка антибиотикорезистентности *S.aureus* (мг/л) референтным методом.

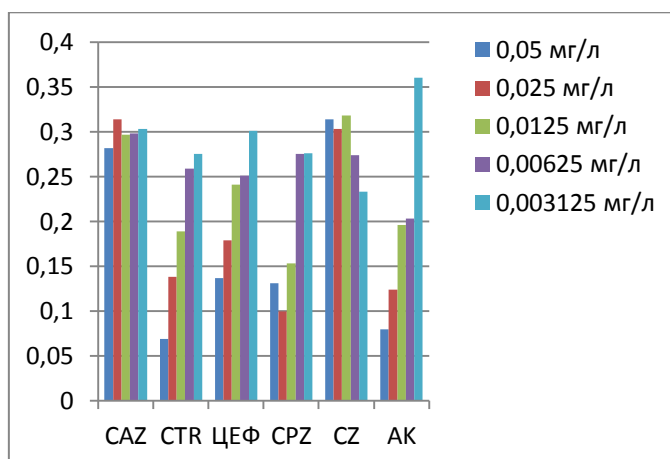


Рисунок 4. Оценка антибиотикорезистентности *P.aeruginosae* (мг/л) референтным методом.

Все исследованные антибиотики в той иной степени проявляли противомикробную активность тестовых микроорганизмов *E.coli* (№ 25922 ATCC), *S. aureus* (№206 ФТСС USA), *P. aeruginosa* (№27853 ATCC), *C. albicans* (№181210169-1). Вместе с тем результаты исследования диско-диффузионным методом существенно различались с данными, полученными модифицированным количественным методом.

Так цефтазидим оказался эффективным в отношении *E.coli* (№ 25922 ATCC) (МПК - 0,003125 мг/л), *S. aureus* (№206 ATCC USA) – МПК составила 0,025 мг/л, *P. aeruginosa* (№27853 ATCC) – МПК 0,003125 мг/л, но по факту линейного повышения оптических плотностей культуры не задерживал рост *C. albicans* (№181210169-1). Минимальная подавляющая концентрация цефтриаксона в отношении *P. aeruginosa* (№27853 ATCC) в

наших исследованиях 0,0125 мг/л, но не был эффективным в отношении *E.coli* (№25922 АТСС) и *S. aureus* (№206 АТСС США), так как не наблюдалось линейного повышения оптических плотностей культуры микроорганизмов.

Антибиотик цефепим оказался эффективным только в отношении *P. aeruginosa* (№27853 АТСС), так как наблюдалась линейное повышение оптических плотностей культуры микроорганизмов, которые составили 0,137; 0,179; 0,241; 0,251; 0,301 при концентрациях антибиотика равных 0,05; 0,025; 0,0125; 0,00625; 0,003125 мг/л, соответственно. Препарат не был эффективным для *E.coli* (№ 25922 АТСС), *S. Aureus* (№206 ФТСС USA).

МПК цефоперазона в отношении *E.coli* (№25922 АТСС) составила 0,00625 мг/л, соответственно, для *S. aureus* (№206 АТСС USA), - 0,05 мг/л, для *P. aeruginosa* (№27853 АТСС) - 0,0125 мг/л.

МПК цефозалина в отношении *S.aureus* (№206 АТСС USA) составила 0,003125 мг/л. Данный препарат оказался не эффективным для *E.coli* (№25922 АТСС), и *P. aeruginosa* (№27853 АТСС), так как не наблюдалось линейного повышения оптических плотностей культуры микроорганизмов.

МПК амикацина в отношении *E.coli* (№25922 АТСС) составила 0,00625 мг/л, в отношении *S. aureus* (№206 АТСС USA) - 0,05 мг/л, для *P. aeruginosa* (№27853 АТСС) - 0,025 мг/л.

Таким образом, из представленных выше данных следует, что результаты референтного исследования в целом сопоставимы с аналогичными, полученными при использовании дискового метода.

Однако тестирование, проведенное количественным методом, явилось более информативным в отношении оценки чувствительности и эффективности антибиотика, так как концентрации исследуемых антимикробных препаратов этим методом были существенно ниже, нежели экстраполированные при определении ДДМ. Более того определение МПК позволило более точно дифференцировать эффективность антибиотиков *in vitro*, что крайне важно при выборе антибиотика, в особенности в сравнении с другими антибактериальными препаратами одной и той же группы.

### **Выводы.**

1. Референтный метод позволяет методом разведений, точно оценить влияние антибиотика в пределах концентраций, что позволяет сразу определить дозы антибиотика, которые эффективно ингибируют рост этих штаммов.

2. Результаты наших исследований показали, что референтный метод имеет значительное преимущество перед ДДМ, вследствие возможности изначально определить действующие концентрации антибиотика.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булгаков А.К., Мавзютов А.Р., Габидуллин З.Г. Полимеразная цепная реакция в детекции антибиотикорезистентности госпитальных энтеробактерий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2000; 2(S1): - С. 12.
2. Валиуллина З.Р., Галеева А.М., Гималова Ф.А., Селезнева Н.К., Хасанова Л.С., Мавзютов А.Р., Мифтахов М.С. Синтез и *in vitro*-антибактериальная активность новых модифицированных по С3-положению карбапенемов. // Биоорганическая химия. - 2019; 45(4): - С. 412-418.
3. Домотенко, Л.В., Шепелин А.П. Лабораторная диагностика чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. // Справочник заведующего КДЛ. - 2017; 8: - С. 8-16.
4. Кулуев Б.Р., Ахметова Г.Р., Швец К.Ю., Мулдашев А.А., Мавзютов А.Р., Чемерис А.В. Выявление антимикробной активности у потенциальных каучуконосов флоры Южного Урала. // Биомика. - 2019; 11(1): - С. 71-85.
5. Кулуев Б.Р., Дубровская Д.Н., Хайдарова Д.Я., Шакирова И.А., Мавзютов А.Р. Перспективы определения антибиотикоустойчивости условно-патогенных представителей *Enterobacteriaceae* молекулярно-генетическими методами. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2011; 9: - С. 43.
6. Мавзютов А.Р., Мурзабаева Р.Т., Назмутдинова Р.Г., Мирсяяпова И.А. Генетические маркеры патогенности *S. enteritidis*, антибиотикорезистентность культур и клинические особенности заболевания. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012; 3: - С. 40-42.
7. Мавзютова Г.А., Кузовкина О.З., Мирсяяпова И.А. Диагностическое значение современных методов микробиологической верификации внебольничной пневмонии в клинической практике // Клиническая лабораторная диагностика. - 2015; 60(12): - С. 31-34.
8. Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Мавзютов А.Р., Кузовкина О.З., Хасанова Г.Ф. Клинические и микробиологические особенности внебольничной пневмонии. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». - 2010; 2: - С. 96-101.
9. Мирсяяпова И.А., Назмутдинова Р.Г., Мавзютов А.Р., Мурзабаева Р.Т. Генетические маркеры патогенности *S. enteritidis* и антибиотикорезистентность. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2010; 12: 2(S1): - С. 39.
10. Назмутдинова Р.Г., Мурзабаева Р.Т., Мавзютов А.Р. Взаимосвязь генетических маркеров патогенности *S. enteritidis* с антибиотикорезистентностью культур // Медицинский вестник Башкортостана. - 2011; 6(5): - С. 77-80.
11. Салимова Е.В., Мамаев А.Г., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Мавзютов А.Р., Швец К.Ю., Парфенова Л.В. Синтез и биологическая активность цианоэтильных производных фузидовой кислоты // Журнал органической химии - 2018; 54(9): - С. 1395-1402.

12. Хасанова Г.Ф., Хазеева Г.Д., Мавзютов А.Р., Жарикова Н.В., Хасанова С.Г., Шодиева Н.О. Этиология нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями, антибиотикочувствительность выделенных штаммов. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2010; 12(2): - С. 53.
13. Хасанова Г.Ф., Хасанова С.Г., Хафизов Н.Х., Мавзютов А.Р., Кокина Л.С., Загидуллин Ш.З., Зилькарнеев Р.Х., Арсланова Р.Ф., Мустафина Р.Ф. Антибиотикорезистентность штаммов *P.aeruginosae*, выделенных в стационаре МУ ГКБ №21. // Медицинский вестник Башкортостана. - 2008; 3(S5): - С. 228-229.
14. Черненькая Т.В., Годков М.Л. «Проблемные» полирезистентные бактерии – возбудители внутрибольничных инфекций у пациентов в критических состояниях. - 2015.
15. Allan L. Wiley-Blackwell Manual of Commercial Methods in Clinical Microbiology. - 2016; - P. 612.
16. Braz J.M. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from skin and soft tissue infections. - 2012; 16(5): - P. 426-431.
17. Kallen A.T., Guh A.T. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. - 2012.
18. Roel M., HartenK.B., Rob J.L., Nathaniel I.M., Antoni P.A. Multidrug-Resistant Enterococcal Infections. - 2007; 25: - P. 467-479.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия инновациям "УМНИК-Хелснет НТИ".

УДК 618+616:579.61+616.15

© Рахматуллаева М.М., 2019

**РАХМАТУЛЛАЕВА М.М.**

## **ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА**

Бухарский Государственный медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан

***Аннотация.** Бактериальный вагиноз – это инфекционный невоспалительный синдром, при котором нормальная микрофлора влагалища, представленная, в основном лактобактериями замещается высокими концентрациями условно-патогенной, преимущественно анаэробной микрофлоры. Несмотря на разнообразие схем и методов лечения бактериального вагиноза его терапия остается сложной проблемой из-за большого числа рецидивов в течение года после лечения.*

*Индивидуальный подбор лечебного метода с учетом доминирующего штамма лактобактерий и микробиологической картины заболевания, на наш взгляд, может обеспечить стойкую эффективность терапии и требует более детального изучения этого вопроса.*

***Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, микробиоценоз влагалища, лактобактерии, бактериальные биопленки, лечение бактериального вагиноза.*

**RAKHMATULLAEVA M.M.**

## **LOOK AT THE PROBLEM THE TREATMENT OF BACTERIAL VAGINOSIS**

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

***Annotatsion.** Bacterial vaginosis is an infectious non-inflammatory syndrome in which the normal vaginal microflora, represented mainly by lactobacilli, is replaced by high concentrations of opportunistic, mainly anaerobic microflora. Despite the diversity of bacterial vaginosis regimens and treatments, its therapy remains a challenge due to the large number of recurrences during the year after treatment.*

*Individual selection of the treatment method, taking into account the dominant strain of lactobacilli and the microbiological picture of the disease, in our opinion, can provide persistent effectiveness of therapy and requires a more detailed study of this issue.*

***Key words:** bacterial vaginosis, vaginal microbiocenosis, lactobacilli, bacterial biofilms, treatment of bacterial vaginosis.*

Бактериальный вагиноз – нарушение микрофлоры влагалища на сегодняшний день является одним из самых распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Нарушение нормального микробиоценоза при этом характеризуется тем, что представители нормофлоры влагалища – лактобактерии замещаются высокими концентрациями условно-патогенной, в основном, анаэробной микрофлоры.

В настоящее время мировым сообществом признана традиционная двухэтапная терапия бактериального вагиноза, согласно которой на первом этапе проводят антианаэробную терапию с целью уничтожения условно-патогенной микрофлоры, а на втором этапе применяют пре- и пробиотики с целью восстановления нормальной молочнокислой микрофлоры влагалища [3, 8, 12].

Учитывая превалирование анаэробных микроорганизмов при БВ, для его лечения обоснованно применяются антианаэробные препараты (метронидазол и клиндамицин). Однако, научные данные последних лет, указывают, что метронидазол оказывает слабый губительный эффект на вагиноз-ассоциированные бактерии, такие как, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* и *Mobiluncus spp.* [27]. Клиндамицин обладает более широким спектром антибактериальной активности. Использование клиндамицина приводит к угнетению жизнеспособности резидентной флоры и в течение 3–4 месяцев после лечения наблюдается рост факультативной условно-патогенной микрофлоры, что дает новый рецидив заболевания [10, 21]. Поэтому использование метронидазола или клиндамицина должно сочетаться с пробиотиками.

По современным литературным данным имеющиеся стратегии лечения БВ, включающие стандартные схемы терапии, не позволяют в 100% случаев достичь устойчивого безрецидивного выздоровления [14, 24]. Использование традиционных методов лечения обеспечивает клиническую эффективность, приближающуюся к 80%, но уже в течение 6–12 месяцев у более чем 50% женщин отмечается рецидив заболевания [9, 16, 26]. С чем объясняется малоэффективность существующей терапии? Какие аргументы указываются в литературных источниках?

Одним из ключевых факторов в патогенезе рецидива бактериального вагиноза считается образование биопленок – устойчивых бактериальных ассоциаций, которые представляют собой универсальный механизм формирования резистентности бактерий к различным лечебным препаратам [13, 36, 37]. По данным литературы, 95–99% всех микроорганизмов в естественной среде существуют в виде биопленки [23].

В исследованиях Patterson J.L. et al. (2010) установлено, что *Gardnerella vaginalis* по своей вирулентности, адгезивным свойствам, цитотоксичности и способности формировать биопленки, превосходит другие вагиноз-ассоциированные бактерии [32]. Основным составляющим компонентом биопленки была *Gardnerella vaginalis*. В 80% случаев *Atopobium vaginae* присутствовала в составе биопленки, при этом 40% от массы биопленки приходилось на долю этой бактерии. Другие вагиноз-ассоциированные микроорганизмы, принадлежащие к семействам *Bacteroides*, *Corynebacterium* и *Streptococcus* тоже присутствовали в составе биопленки [39], но их количество было незначительным.

Биопленки на слизистой оболочке влагалища, как указывается, блокируют воспалительный ответ, снижают активность клеток иммунной системы, что позволяет бактериям достигать высоких концентраций [16, 33]. Это безусловно осложняет, как лечение первичного эпизода, так и борьбу с рецидивами заболевания.

После антибактериальной терапии микробиоценоз влагалища только в 48% случаев колонизируется штаммами лактобактерий, продуцирующими  $H_2O_2$ , что отчасти может дать объяснение столь высокому числу рецидивов, несмотря на обоснованное лечение [19]. Доминирование *L. crispatus* и *L. jensenii* в составе микробиоценоза влагалища после лечения дает гарантию на выздоровление, тогда как, колонизация влагалища лактобактериями, слабо продуцирующими  $H_2O_2$ , такими как, *L. iners* дает высокую частоту рецидивов БВ [18, 41]. Интересен и тот факт, что качественный состав лактобактерий у каждой женщины строго индивидуален. На доминирование того или иного вида лактобактерий в составе микрофлоры влагалища оказывают существенное влияние регион проживания женщины и ее расовая принадлежность [30, 34]. И препараты, используемые для коррекции микробиоценоза влагалища могут только помочь собственным лактобактериям, создавая оптимальные условия для размножения последних, но не создавая новую биопленку.

В последние годы активно ведутся работы по изучению альтернативных препаратов и альтернативных схем лечения бактериального вагиноза. Перспективным в аспекте предупреждения рецидивов считается использование комбинированного долговременного режима приема препаратов с их чередованием [20, 29].

По данным Кира Е.Ф., Гайтукиевой Р.А. и соавт. (2009) при сравнительном исследовании эффективности препаратов клиндамицин с флуконазолом, клиндамицин и тержинан установлено, что наиболее лучшей схемой лечения бактериального вагиноза является комбинация клиндамицин с флуконазолом [4]. При этом изучение эффективности и безопасности вагинальных суппозиториев хлоргексидина и метронидазола показало

эквивалентность обоих препаратов: эффективность хлоргексидина составила 93,3%, метронидазола - 90,0%.

Эти данные перекликаются с результатами исследования Савичевой А.М., Менуховой Ю.Н. (2013), где указано, что антибактериальные (Клиндамицин, Орнидазол) и антисептические (Хлоргексидина биглюконат, Деквалиния хлорид) препараты имеют одинаково высокую клиническую и микробиологическую эффективность [19].

Результаты большинства исследований указывают на повышение эффективности патогенетической терапии БВ и удлинение периода ремиссии при использовании средств, направленных на снижение рН влагалищной среды [2, 33]. Исследованиями установлено, что биопленки чувствительны низкому рН, так как *Gardnerella vaginalis* генетически не приспособлена жить в кислой среде [5]. При этом для минимизации побочных явлений необходимо точно установить наличие дрожжеподобных грибов рода *Candida* в составе влагалищного микробиоценоза до начала терапии и включить антимикотические препараты в случае необходимости.

По мнению ряда авторов, на фоне двухэтапной терапии БВ происходит нормализация не всех показателей клеточного и гуморального иммунитета, что требует обязательного включения в комплекс лечения иммуномодуляторов широкого действия для предотвращения рецидива заболевания [1, 7]. Как показывают исследования [6, 11], применение иммуномодулятора Полиоксидоний повышает эффективность действия антибактериальных препаратов, способствует восстановлению показателей иммунитета, восстанавливает нормальный микробиоценоз влагалища у 88% женщин и способствует элиминации патогенной флоры в 1,3 раза эффективней, чем при использовании только традиционной терапии.

Как известно, нарушенный микробиоценоз влагалища характеризуется широким спектром бактерий, существенно различающихся по своим свойствам. В исследованиях Товстановской В.А. и соавт. (2016) установлено, что для эффективного лечения бактериального вагиноза необходим индивидуальный подход в зависимости от результатов оценки количественного и качественного составляющих микробиоценоза влагалища при бактериальном вагинозе [22]. Согласно результатам проведенного исследования у женщин, получивших индивидуальную терапию с учетом чувствительности вагиноз-ассоциированных микроорганизмов, отмечен стойкий эффект лечения почти во всех (97,5%) случаях даже спустя 6 месяцев.

Таким образом, современные научные данные показывают, что лечение БВ является сложной проблемой, которая требует проведения дальнейших исследований, позволяющих



расширить представление о механизмах развития бактериального вагиноза и совершенствование методов терапии. Разумный индивидуальный подбор лечебного метода в зависимости от исходного состояния здоровья женщины и микробиологической картины заболевания является необходимым элементом лечения для достижения стойкого результата.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бахарева И.В., Макаров О.В., Кузнецов П.А. и др. Патогенетическая связь бактериального вагиноза и локальных иммунных изменений // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – №3. – С. 21–23.
2. Бондаренко К.Р., Озолия Л.А., Бондаренко В.М. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции // Акушерство и гинекология. – 2014. – №8. – С. 127–132.
3. Веропотвелян Н.П., Веропотвелян П.Н., Пухальская И.Н. Бактериальный вагиноз: современные подходы к лечению // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – №9-10(38-39). – С. 68–74.
4. Кира Е.Ф., Гайтукиева Р.А., Беженарь В.Ф. и др. Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов Полижинакс и Тержинан при лечении неспецифического вагинита // Гинекология – 2009. – Т.11, №1. – С. 13–17.
5. Громова О.А. и др. Молекулярные механизмы разрушения бактериальных пленок при топическом применении аскорбиновой кислоты // Гинекология. – 2012. – №12(6). – С. 36–41.
6. Золотов И.С., Остроменский В.В. Терапия воспалительных заболеваний женских половых органов: возможности иммуномодуляторов // Гинекология. – Т. 13, №3. – С. 86–90.
7. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет // Иммунология. – 2015. – №36(5). – С. 290–295.
8. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. – 2012. – №7. – С. 60–67.
9. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Капительный В.А. Вульвовагинальные инфекции: проблемы патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum. – 2015. – Т.17, №6. – С. 81–87.

10. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Состояние микробиоценоза влагалища, бактериальный вагиноз и возможности его лечения // *Consilium medicum*. – 2013. – Т.15, №10. – С. 22–24.
11. Летяева О.И., Гизингер О.А. Терапия урогенитальных микстинфекций у женщин репродуктивного возраста: современное состояние проблемы // *Гинекология*. – 2014. – №6. – С. 16–20.
12. Майоров М.В. Бактериальный вагиноз: практические аспекты этиологии, диагностики и лечения // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2014. – №2. – С. 55–61.
13. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленка? // *Практическая медицина*. – 2011. – №5(53). – С. 7–10.
14. Муртазина З.А., Ящук А.Г., Масленников А.В. и др. Пути совершенствования профилактики рецидивов бактериального вагиноза // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2017. – Т.12, №6(72). – С. 115–119.
15. Назарова В.В., Шипицына Е.В., Шалепо К.В., Савичева А.М. Бактериальные сообщества, формирующие микроэкосистему влагалища в норме и при бактериальном вагинозе // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т.66, №6. – С. 30–43.
16. Писарев В.М., Тутельян А.В., Хасанова Г.М. Маркеры иммунокомпрометации при воздействии ксенобиотиков // *Вестник Башкирского государственного медицинского университета*. – 2019. – №1. – С. 244–250.
17. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Байрамова Г.Р., Фофанова И.Ю. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза // *Гинекология*. – 2010. – №2. – С. 44–48.
18. Савичева А.М., Шалепо К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н. Сравнительное контролируемое рандомизированное исследование оценки эффективности двухэтапного лечения бактериального вагиноза // *Гинекология*. – 2013. – Т.15, №5. – С. 32–35.
19. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только ли антибиотики? // *Consilium Medicum*. – 2011. – №13(6). – С. 52–55.
20. Ткаченко Л.В., Складановская Я.В. Эффективность клиндамицина при бактериальном вагинозе у беременных // *Гинекология*. – 2010. – №15(1). – С. 18–21.
21. Товстановская В.А., Алаторских А.Е., Фаранак Парсай. Оценка микрофлоры влагалища у женщин с бактериальным вагинозом после проведенного лечения с целью определения его эффективности // *Здоровье женщины*. – 2016. – №1(107). – С. 154–159.
22. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз: новые перспективы в лечении // *Медицинский совет*. – 2015. – №9. – С. 26–32.

23. Царькова М.А. Комплексное лечение и профилактика рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста // Медицинский совет – 2014. – №2. – С. 68–72.
24. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. // *J Infect Dis.* - 2006; 193: - P. 1478-1486.
25. De Backer E, Dubreuil L, Brauman M, et al. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. // *Clin Microbiol Infect.* - 2010; 16: - P. 470-472.
26. Dols JA., Molenaar D, van der Helm JJ, et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by *Lactobacillus* abundance and species diversity. // *BMC Infect Dis.* - 2016; 16: - P. 180.
27. Donders GG, Zodzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. // *Expert Opin Pharmacother.* - 2014; 15(5): - P. 645-657.
28. Jespers V, van de Wijgert J, Cools P, et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. // *BMC Infect Dis.* - 2015; 15(4): - P. 115.
29. Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. // *Microbiology.* - 2010; 156: - P. 392-399.
30. Petersen EE, Genet M, Caserini M, Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomised, double blind, placebo controlled study. // *Arzneimittelforschung.* - 2011; 61(4): - P. 260-265.
31. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2011; 108: - S. 4680-4687.
32. Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. // *J Infect Diseases.* - 2014; 210(3): - P. 338-343.
33. Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al. An adherent *Gardnerella vaginalis* biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. // *Am J Obstet Gyn.* - 2008; 198(1): - P. 97-103.
34. Swidsinski A, Doerfiel Y, Loening-Baucke V, et al. *Gardnerella* biofilm involves females and males and is transmitted sexually. // *Gynecol Obstet Invest.* - 2010; 70: - P. 256-263.
35. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. // *Curr Opin Infect Dis.* - 2013; 26: - P. 86-89.

36. Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ. Bacterial Populations in the Vaginas of Healthy Adolescent Women. // J Pediatr Adolesc Gynecol. - 2009; 22(1): - P. 11-18.

УДК 58.084.1

© Хасанова Г.М., Шакиров А.Р., Сирачев К.И., Кинзябулатова Р.Р., 2019

**ХАСАНОВА Г.М., ШАКИРОВ А.Р., СИРАЧЕВ К.И., КИНЗЯБУЛАТОВА Р.Р.**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ  
РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Уфа, Россия.

***Резюме.** В статье приводятся данные анализа историй болезней больных, поступивших в инфекционную больницу в 2018 году с диагнозом острое респираторное заболевание. Анализируется эпидемиологический анамнез, клиническое течение, данные лабораторного обследования и лечения острых респираторных заболеваний.*

***Ключевые слова:** респираторные заболевания, ОРВИ, Грипп.*

**KHASANOVA G.M., SHAKIROV A.R., SIRACHEV K.I., KINZYABULATOVA R.R.**

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL SPECIALS OF THE VIRAL VIRAL INFECTIONS  
ON THE TIME**

"Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia.

***Summary.** The article presents data from an analysis of case histories of patients admitted to an infectious diseases hospital in 2018 with a diagnosis of acute respiratory disease. The epidemiological history, clinical course, laboratory examination and treatment of acute respiratory diseases are analyzed.*

***Key words:** respiratory diseases, SARS, Influenza.*

**Актуальность.** Эпидемии и пандемии гриппа сопровождают человечество многие столетия. Вирусы гриппа, обладая высокой степенью изменчивости генома способны продуцировать реассортанты с новыми антигенными и биологическими свойствами, которые при попадании в неиммунную человеческую популяцию, вызывают пандемию с быстрым охватом до трети населения планеты [1, 4].

11 июня 2009 года ВОЗ объявила о начале пандемии свиного гриппа (первой пандемии за последние 40 лет) и ей была присвоена 6 степень угрозы из шести. С сентября 2009 года в

Башкортостане наблюдался подъем заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом, вызванным новым штаммом вируса.

**Материалы и методы.** Было проанализировано 44 истории болезни пациентов, поступивших в Инфекционную клиническую больницу №4 г. Уфы в октябре – декабре 2018 года, в возрасте от 17 до 60 лет, со среднетяжелой и тяжелой формой ОРВИ. Среди пациентов преобладали лица молодого возраста (от 17 до 30 лет) - 35 человек (80%), в том числе до 20 лет – 5 человек, от 21-30 лет - 30 человек. Пациенты среднего возраста составили 9 человек (20%), среди них от 31-40 лет - 4 (9%); после 40 лет - 5 человек (11%).

По роду занятий среди больных преобладали обучающиеся (21 человек), медицинские работники (10 человек). Регистрировались групповые случаи заболевания (по 3-5 человек). Около половины пациентов поступило в стационар в ноябре (21 человек). В декабре наступил спад заболеваемости ОРВИ и в исследование включено всего 4 больных (9%). Среди пациентов преобладали женщины (25 случаев – 57%), мужчин было 19 (43%). Все больные были доставлены в стационар по линии СМП, большинство из них поступило на 2-4 сутки заболевания – 25 (56%), на 5-7 сутки – 13 пациентов (30%), только 6 человек (14%) - в первые 8-24 часов от начала болезни.

**Результаты и обсуждение.** Развитию заболевания у большинства анализированных пациентов способствовал контакт с инфекционными больными – 24 случая (55%), 10 пациентов (23%) указывали на предшествующее переохлаждение; 6 (14%) - на пребывание в Египте, 4 (9%) – в Турции. Следует отметить, что ни один больной не был привит против сезонного и пандемического гриппа!

В ряде случаев выявлен отягощенный преморбидный фон - ангины, синуситы – 5 человек (11%), хронические бронхиты - 11 человек (25%). По степени тяжести ОРВИ больные распределились следующим образом: у 26 пациентов (59%) регистрировалась среднетяжелая форма болезни, у 13 (30%) – тяжелая и лишь у 5 человек (11%) – легкая форма ОРВИ. Во всех случаях наблюдалось острое начало болезни. При поступлении в стационар у 2/3 больных были выраженные симптомы интоксикации в виде общей мышечной слабости, потливости, озноба, жара, расстройства аппетита, ломоты в теле. В 17 случаях (39%) отмечалась гиперпиретическая лихорадка до 40°C и в 27 случаях (61%) до фебрильных цифр (38°C). У 26 человек (59%) лихорадка держалась в течение 3-4 дней, у одной трети – в течение 5-7 суток, у 5 пациентов (11%) - более недели. У 6 (14%) больных в первые 3 дня отмечался жидкий стул до 3-4 раз в сутки и единичные случаи рвоты. Катаральный синдром развивался у всех пациентов и проявлялся заложенностью носа и насморком в 39 (89%), сухим кашлем в 35 (80%), першением и болью в горле в 15 (34%) и

продуктивным кашлем в 12 (27%) случаях. У единичных больных отмечались проявления геморрагического синдрома в виде мокроты с прожилками крови, петехиальной сыпи на коже, появившейся на 5-6 день болезни.

При объективном осмотре чаще наблюдалась инъектированность склер, бледность кожных покровов, у 4 пациентов – акроцианоз, затрудненное носовое дыхание. У всех пациентов выявлялась гиперемия слизистой ротоглотки, зернистость, гипертрофия фолликул задней стенки глотки. Увеличения лимфатических узлов не было. При поступлении в стационар в легких в большинстве случаев прослушивалось жесткое, у 9 человек – ослабленное везикулярное дыхание, у 1/5 больных были сухие хрипы. В других системах органов изменений не было.

Наиболее тяжелым осложнением ОРВИ явилась вирусно-бактериальная пневмония с преимущественным поражением нижней доли легких в 9 случаях (20%), которая развивалась на 4-5 день болезни и сопровождалась одышкой (3 человека), цианозом кожных покровов (3 человека), болью в грудной клетке, прожилками крови в мокроте (2 человека), лихорадкой более 6-8 суток. При аускультации легких на фоне ослабленного дыхания первоначально выслушиваются сухие хрипы преимущественно в нижних долях легких, через 3-4 дня – крепитирующие и влажные мелкопузырчатые хрипы, сохранившиеся до момента разрешения процесса (8-10 дней). Наиболее частыми возбудителями пневмонии явились *Str. pneumoniae* (5 случаев); *Staf. aureus* (3 случая); *Str. pyogenes* (1 случай).

Проводилось комплексное лабораторное обследование больных. В общем анализе крови у 50% пациентов уровень лейкоцитов был в пределах нормы. В 34% (15 человек) случаев отмечался лейкоцитоз  $9,6 \cdot 10^9/\text{л}$  -  $15 \cdot 10^9/\text{л}$ ; в 16% случаев наблюдалась лейкопения  $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$  -  $3,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ; ускорение СОЭ до  $15 \text{ мм/ч}$  -  $32 \text{ мм/ч}$ . Всем больным при поступлении были взяты мазки и смывы из слизистой ротоглотки и носа для обследования на сезонный грипп с помощью реакции иммунофлюоресценции, основанной на выявлении вирусного антигена в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей и парные сыворотки в РНГА с целью выявления нарастающего титра специфических антител к антигенам вирусов ОРВИ. С помощью указанных методов исследования только у 3-4% больных ОРВИ подтверждался диагноз парагриппа, у 4-5% - аденовирусной инфекции, у 91-93% больных этиология инфекции не определялась, что исключало диагноз сезонного гриппа. В 17 (39%) случаях ОРВИ с помощью молекулярно-генетического метода исследования – ПЦР был подтвержден диагноз пандемического гриппа, при этом материалом для исследования также явились мазки и смывы из слизистой зева и носа.

Всем больным проводилось комплексное лечение, включавшее этиотропную, антибактериальную и патогенетическую терапию [3].

Этиотропная терапия проводилась всем пациентам в различных комбинациях: арбидол (800 мг/сут) и виферон-2 р/д в свечах – 35 человек (80%); осельтамивир (150 мг/сут) в сочетании с релензой – 5 человек (11%); арбидол (800 мг/сут) в комбинации с ингавирином (90 мг/сут) – 3 больных (7%); арбидол (800 мг/сут) с кагоцелом - 2 случая (5%). Курс лечения составил 7-10 дней.

Антибактериальная терапия проводилась антибиотиками из группы цефалоспоринов (цефотаксим 1,0 3 р/д), при позднем поступлении больных и отягощенном преморбидном фоне применялись имипенемы (меропенабол 120 мг/кг/сут), макролиды (азитрокс 0,5 г/сут), фторхинолоны (лефоксин 0,5 г 2 раза в сутки). Курс лечения в среднем составил 7 дней. Патогенетическая терапия включала: дезинтоксикационную терапию (глюкозо-солевыми растворами); коферментную (ККБ, рибоксин, витамины), десенсибилизирующую (диазолин, супрастин), глюкокортикостероиды коротким курсом. С целью профилактики и лечения ДВС-синдрома назначались ангиопротекторы – дицинон; ингибиторы протеаз – контрикал. С целью снятия интерстициального отека в легких и повышения онкотического давления в кровяном русле использовался 10% р-р альбумина, растворы гидроксиэтилкрахмала (рефортан). В реанимационном отделении находилось 5 больных в течение 7-9 дней, затем переводились в боксированное отделение для долечивания. Выписка из стационара проводилась по клиническому выздоровлению, нормализации показателей крови. Средний койко-день составил 11 дней. Летальных случаев не было.

Таким образом эпидемиологическая ситуация в РБ, РФ, в мире, типичная для гриппа клиническая картина заболевания, выявление РНК вируса гриппа А Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>, позволяют заключить, что подъем заболеваемости в октябре – декабре 2018 г. был обусловлен новым штаммом вируса гриппа А Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> [5].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии – М.: ГЕОТАР-Медиа, - 2008. – С. 16–44.
2. Еникеев Д.А., Хисамов Э.Н., Еникеев О.А., Срубиллин Д.В., Шакиров А.Р. Состояние клеточного гемостаза при действии острой барокамерной гипоксии // Современные проблемы науки и образования - 2019. - №4. - С. 18.
3. Хасанова Г.М., Шайхуллина Л.Р., Галиева А.Т., Бурганова А.Н., Хасанова А.Н., Мальшакова Т.Д. Лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций на современном этапе // Инфекционные болезни: наука,



практика, обучение: сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции – Уфа – АНО ИЦИПТ. - 2017. - С. 89-92.

4. Хасанова Г.М., Борискова К.И., Хасанова А.Н., Калимуллина Л.М. Клинико-лабораторные проявления вирусных диарей у детей на современном этапе // Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема: материалы межрегиональной научно-практической конференции – Саранск - 2017. - С. 231-235.

5. Шакиров А.Р. Эпидимиология и профилактика гриппа серотипа А в республике Башкортостан // Вестник Башкирского государственного медицинского университета - 2019. - №1. - С. 446-451.

УДК 616.995.122

© Хасанова Г.М., Рахматуллина Р.Р., Садыкова Э.А., Хасанов Д.Н., 2019

**ХАСАНОВА Г.М., РАХМАТУЛЛИНА Р.Р., САДЫКОВА Э.А., ХАСАНОВ Д.Н.**

**ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ОПИСТОРХОЗА**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Уфа, Россия.

***Резюме.** Описторхоз – зооантропонозное, природно-очаговое заболевание, вызываемое гельминтами класса Trematoda, род Opisthorchis. Широко распространен на Евразийском континенте. В 2017 году в Башкортостане наблюдалась вспышка данного заболевания. Схожесть клинической картины острого описторхоза с вирусными гепатитами вызывала затруднения при диагностике.*

***Ключевые слова:** острый описторхоз, клинические проявления, диагностика.*

**KHASANOVA G.M., RAKHMATULLINA R.R., SADYKOVA E.A., KHASANOV D.N.**

**DIAGNOSTIC DIFFICULTIES OF ACUTE OPISTHORCHIASIS**

Bashkir state medical university, Ufa, Russia.

***Summary.** Opisthorchiasis is zoonanthropoctic and natural focal infectious disease caused by the genus Opisthorchis in the class Trematoda. It is widespread in the Eurasian continent. The outbreaks of this disease was in the Republic of Bashkortostan in 2017. There is a similarity of the clinical pictures between opisthorchiasis and viral hepatitis, which causes some difficulty in the diagnosis.*

***Key words:** acute opisthorchiasis, clinical displays, diagnosis.*

**Актуальность.** Более 1,5 миллиардов населения Земли поражено червями-паразитами (30% населения) [2]. Описторхоз – природно-очаговый гельминтоз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, поражающий преимущественно гепатобилиарную систему и поджелудочную железу[1]. По данным Роспотребнадзора это одно из самых опасных и распространенных паразитарных заболеваний, передающихся через рыбу. Описторхоз выявляется в ряде европейских стран, странах Юго-Восточной Азии, а также в Российской Федерации. В республике Башкортостан подъем заболеваемости острым описторхозом происходит при активации местных очагов – в бассейнах рек Камы, Белой и

Уфы, но чаще при завозе рыбы семейства карповых из эндемичных районов (Западная Сибирь). Показатели заболеваемости острым описторхозом в Башкирии относительно невысокие: в 2016 году зарегистрировано 13 случаев, в 2017 г. – 35, в 2018 г. – 29. Чаще всего, развивается гепатохолангитический вариант, сопровождающийся симптомами поражения гепатобилиарной системы, высокой температурой, общей интоксикацией и болями в правом подреберье. [3]

**Цель нашего исследования** – изучение особенностей клинического течения острого описторхоза и выявление причин неверной диагностики.

**Материалы и методы исследования:** нами был проведен ретроспективный анализ 6 историй болезни пациентов ИКБ №4 г. Уфа, получавших стационарное лечение в мае-июне 2017 г. с диагнозом «Острый описторхоз, гепатохолангитический вариант».

При изучении эпидемиологического анамнеза было выявлено, что все пациенты употребляли в пищу вяленую рыбу или рыбу холодного копчения. От момента употребления в пищу рыбы до появления первых симптомов прошло от 1 недели до 1,5 месяца.

Пациенты поступали в среднем на 6-й день болезни. Всех беспокоила длительная лихорадка, жалобы на желтушность кожных покровов предъявляли 5 пациентов, а на потемнение мочи – 4. Так же часто наблюдались боли в правом подреберье, тошнота, рвота. В клинических анализах крови количество эозинофилов было в пределах 10-24. В биохимическом анализе крови прослеживался цитолитический синдром (повышение активности аминотрансфераз: АЛТ до 500 ЕД, АСТ до 520 ЕД; гипербилирубинемия: 74-113 мкмоль/л), а так же признаки холестаза (повышение щелочной фосфатазы: 719-1436 Мед/л), высокие значения тимоловой пробы (до 7). Совокупность этих симптомов вместе с лихорадкой и желтухой вводило в заблуждение диагностов. Всем пациентам при поступлении был выставлен диагноз «Острый вирусный гепатит».



Рис. 1. Частота встречаемости симптомов острого описторхоза в анализируемых случаях.

Следует отметить отсутствие у врачей-инфекционистов настороженности по поводу острого описторхоза. Уточнения анамнеза (употребление в пищу рыбы) были проведены на 5-7 сутки пребывания в стационаре, заключительный клинический диагноз выставлялся на 6-9 сутки.

Пять из шести пациентов получали этиотропное лечение празиквантелом (билтрицид) в дозировке 75 мг/кг в сутки. Препарат назначался в утренние часы с трехчасовым интервалом. Гипосенсибилизирующая терапия назначалась не всем пациентам, несмотря на ее большую роль в лечении острого описторхоза.

**Заключение.** Низкая заболеваемость острым описторхозом в республике Башкортостан и схожесть клинической картины с вирусными гепатитами явились причиной ошибочной диагностики данного заболевания. Данная проблема требует большего внимания, в связи с расширением ареала возбудителя и возрастающим риском развития осложненных форм описторхоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аринжанов А.Е., Лядова А.Ю. Описторхоз: эпидемиология, профилактика, лечение // Территория науки – 2016. - №6 – С. 7-13.

2. Валишин Д.А., Хасанова Г.М., Хасанова А.Н. Изменения тиреоидного статуса при кишечной форме аскаридоза // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение - 2015. - №3 (12). - С. 83-86.
3. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Проблемы лечения описторхозной инвазии // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. - №3 – С 53-56.

УДК 616.91-009.24

© Худойдодова С.Г., Фарманова М.А., 2019

**ХУДОЙДОДОВА С.Г., ФАРМАНОВА М.А.**

**ВЯЛОТЕКУЩИЕ ИНФЕКЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА И ИХ КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Бухарский Государственный Медицинский институт, г. Бухара, Узбекистан

***Аннотация.** Были обследованы 60 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года с фебрильным судорожным синдромом, поступившие в отделение интенсивной терапии. Детей находившиеся под наблюдением распределили на 3 группы: 1-я - детей с судорожным синдромом, перенесшие перинатально церебральную ишемию-гипоксию родившиеся в срок. Во 2-ю группу вошли недоношенные дети, перенесшие перинатально церебральную ишемию-гипоксию, 3-ю группу включили детей без патологии в перинатальном периоде с фебрильным судорожным синдромом. В 1-ю группу включили 24 (40%) детей, во 2-ю 6 (10%) на сроке гестации от 29 до 33, 10 (16,7%) на сроке гестации от 34-37 недель. В 3-ю группу включили 20 (33,3%) детей.*

***Ключевые слова:** дети, лихорадка, судорожный синдром, гипоксия, инфекционные болезни.*

**XUDOYDODOVA S.G., FARMANOVA M.A.**

**FEV MANIFESTATIONS OF THE PERINATAL PERIOD AND THEIR CLINICAL AND NEUROLOCAL IN YOUNG CHILDREN**

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

***Annotatsion.** Purpose of our study was to the cause's febrile seizures with perinatal lesions of the nervous system in young children. In total 60 children aged 1 month to 1 year with febrile convulsive syndrome receives by the Department of Emergency Pediatrics. Children were under observation were divided into 3 groups: 1<sup>st</sup> - children with convulsive syndrome, perinatal cerebral ischemia-hypoxia were born in time. In the 2<sup>nd</sup> group consisted of premature infants with perinatal cerebral ischemia-hypoxia, the third group included children with no pathology in the perinatal period with a febrile seizure syndrome. The results showed that the risk of the emergence of severe CNS includes premature infants, children with intrauterine hypotrophy, intrauterine infection, children born to women with a history of pregnancy and childbirth.*

**Key words:** *children: fever, convulsions, hypoxia, infection.*

**Актуальность.** Несмотря на определенные успехи перинатологии, частота поражений ЦНС у детей снижается незначительно. Основными патогенетическими факторами повреждения мозга являются гипоксия-ишемия, травматическое воздействие и внутриутробное инфицирование. У беременных женщин при положительных ответах на антител TORCH-инфекции имело место неблагоприятное воздействие на беременность, а также на все органы и системы плода, особенно на его ЦНС [4, 5].

В структуре детской инвалидности, поражения нервной системы, составляют около 50%, а заболевания нервной системы, приводящие к инвалидизации и дезадаптации детей, в 70-80% случаев обусловлены перинатальными факторами [2]. Судорожные состояния встречаются у 2-3% детей в различном возрасте. Как правило, наличие судорог у ребенка требует от врача решения широкого спектра задач - определение причины возникновения судорог, возможной их взаимосвязи с другими заболеваниями, в том числе генетически детерминированными, определение риска повторных эпизодов судорог, трансформации их в эпилепсию, установление возможных предикторов прогноза, выбора тактики терапии и методов профилактики. Клиническая практика показывает, что при неправильной интерпретации природы судорог, недостаточном учете факторов риска, несвоевременной или неадекватной терапии возможно, развитие резистентных к антиконвульсантам, форм эпилепсии с выраженными нарушениями нервно-психических функций и последующим формированием стойких изменений, приводящих к инвалидности [3].

Диагностика и лечение судорожного синдрома наиболее сложны в детском возрасте, так как спектр клинических проявлений судорог у детей чрезвычайно широк от неонатальных и фебрильных судорог до эпилепсии. Эпилептические синдромы и формы эпилепсии с началом приступов в детском возрасте чрезвычайно разнообразны по этиологии и клиническим проявлениям. В настоящее время их насчитывается более сорока. Среди них имеются доброкачественные с нетяжелым течением, практически полным выздоровлением, а также, более злокачественные формы, которые часто сопровождаются умственной отсталостью, двигательными нарушениями и с трудом поддаются терапии.

В современной медицинской практике наметилась тенденция ограничения использования термина «судорожный синдром» как характеристика универсальной реакции организма на разные патогенные воздействия. Этот термин применим у новорожденных и у детей раннего возраста при первых судорожных состояниях неясного генеза. В дальнейшем удается установить причины, вызывающие припадки. Основными патогенетическими

факторами повреждения мозга являются гипоксия-ишемия, травматическое воздействие и внутриутробное инфицирование [2, 3, 5]. Внутриутробные инфекции (ВУИ) как с восходящим, так и гематогенным инфицированием относятся к числу важнейших патологических процессов. ВУИ как причину перинатального поражения нервной системы (ППНС) принято диагностировать при наличии у новорожденного выраженной клинической картины заболевания, протекающего с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС). При таких ВУИ, как хламидии, микоплазмы, вирусы семейства *Herpesviridae* и другие возбудители маломанифестные инфекции, часто не описывают яркой симптоматики в период новорожденности, что позволяет обозначить их как маломанифестные инфекции (ММИ). Вялотекущий воспалительный процесс, вызванный хламидиями, микоплазмами и вирусами герпеса, может не быть ведущим фактором тяжелого инвалидизирующего поражения ЦНС, а играть роль дополнительного фактора [1]. Однако при этих инфекциях на первом году жизни часто диагностируют задержку психомоторного развития, респираторные и кишечные инфекции.

**Целью** нашего исследования было изучение причин фебрильного судорожного синдрома с перинатально поражением нервной системы у детей раннего возраста.

**Материал и методы.** Были обследованы 60 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года с судорожным синдромом на фоне повышения температуры тела, поступившие в отделение интенсивной терапии. Детей находившиеся под наблюдением распределили на 3 группы: 1-я – детей с судорожным синдромом, перенесшие перинатально церебральную ишемию и гипоксию родившиеся в срок. Во 2-ю группу вошли недоношенные дети, перенесшие перинатально церебральную ишемию-гипоксию, 3-ю группу включили детей без патологии в перинатальном периоде с фебрильным судорожным синдромом. В 1-ю группу включили 24 (40%) детей, во 2-ю 6 (10%) на сроке гестации от 29 до 33 недель 10 (16,7%) на сроке гестации от 34-37 недель. В 3-ю группу включили 20 (33,3%) детей.

Клинически выделили следующие синдромы, изменения со стороны центральной нервной системы, расстройства вегетативной нервной системы, синдром гипервозбудимости, нарушения моторного развития, сочетанные формы задержки. Расстройства вегетативной нервной системы проявлялись в виде изменения со стороны кожных покровов («мраморность», периорбитальный и периоральный цианоз, гипергидроз общий и ладоней), желудочно-кишечных дискинезий (метеоризм, срыгивания, неустойчивый стул). Синдром гипервозбудимости диагностировали при наличии эмоциональной лабильности, чрезмерной двигательной активности, тремора, неустойчивости концентрации внимания, при трудностях засыпания, дефиците сна в течение суток и нарушениях сна.



Детям, находившимся под наблюдением, проводили комплексное обследование, которое включало динамическое клиническое наблюдение. Клинические, биохимические лабораторные анализы и ИФА. Иммуноферментный анализ сыворотки крови на наличие маркеров цитомегаловируса и вируса простого герпеса I-типа (JgM, JgG) Инструментальные исследования электроэнцефалографию, нейросонографию. Изучено анамнестические, лабораторные данные матерей во время беременности.

**Результат и обсуждение.** У больных детей, 1-й группы на момент обследования по данным субъективной оценки и клинического наблюдения. Были выявлены нарушение моторного развития, в виде мышечной дистонии или гипотонии у 34,5% больных детей, у 35% детей в клиническом статусе отмечался синдром гипервозбудимости, у 41% больных детей регистрировались расстройства вегетативной нервной системы (эмоциональная неустойчивость, капризность, расстройства сна). Лишь у 3% больных в исходах болезни на фоне перинатального поражения ЦНС отмечены очаговые нарушения. У 22,5% больных детей этой группы в психоневрологическом статусе отмечена задержка психомоторного развития. У детей 2-й группы выявлены повышенную частоту очаговых поражений центральной нервной системы, по сравнению с таковой у больных 1-й группы (33%), что указывает на тяжесть перенесенной гипоксии-ишемии мозга. У 64,5% больных детей были установлены нарушение моторного развития, а у 65% - расстройства вегетативной нервной системы такие как эмоциональная неустойчивость, капризность, расстройства сна, адинамия, апатия, повышенная раздражительность, плаксивость, тремор век подбородка, пальцев рук, похолодание конечностей, снижение аппетита, диспептическое нарушение, повышенная потливость. Подавляющее большинство детей наблюдалось задержка психомоторного развития (58%) по сравнению с 1-й группы. Из анамнестических данных женщин во время беременности, также лабораторных данных крови детей выявлена JgG у 22% детей 1-й группы, 48% детей 2-й группы цитомегаловирусная инфекция, у 8% 1-й группы, 12% 2-й группы – инфицирование вирусом простого герпеса 1-го и 2- типа, 41% детей 2-й группы выявили микст-инфекцию цитомегаловирусная и вирус простого герпеса 1-го типа.

На фоне гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы у детей 2-й группы фебрильный судорожный синдром имел рецидивирующий характер, а у детей 1-й и 3-й судорожный синдром имел эпизодический характер.

**Выводы.** К группе риска по возникновению тяжелых поражений ЦНС относятся недоношенные дети, дети с аномалиями конституции, внутриутробным инфицированием, дети, рожденные женщинами с отягощенным течением беременности и родов.

Патологическое действие на организм инфекционных агентов, усугубляет ишемическо-гипоксические поражение центральной нервной системы.

Все дети с перинатальным поражением центральной нервной системы должны находиться под наблюдением в лечебно-профилактическом учреждении.

С целью предотвращения и снижения перинатального поражения ЦНС у детей раннего возраста обязательно исследовать женщин планирующих беременность и беременных женщин на ММИ (ЦМВ, ВПГ и др.). Только своевременная диспансеризация, наблюдение и соответствующая терапия в большинстве случаев способствуют обратному развитию патологических симптомов и восстановлению нарушенных функций, а также предотвратить отягощения и осложнения различных патологий у детей раннего возраста.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вайншенкер Ю.И., Калинина О.В. и др. Маломанифестные инфекции перинатального периода и их клиничко-неврологические проявления у детей и подростков // Инфекционные болезни - 2013. №1(11) - С. 44.
2. Гасимьянова Г.Р., Хасанова Г.М., Гайнуллина Э.Н. Проблемы социально-медицинской реабилитации инвалидов // Актуальные проблемы социогуманитарного знания сборник научных трудов преподавателей кафедры социальной работы Башкирского государственного университета. – Уфа. - 2014. - С. 175-182.
3. Пальчик А.Б., Шабалова Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных - М., - 2009.
4. Шавази Н.Н., Закирова Н.И. Беременность при TORCH инфекции // Проблемы биологии и медицины - 2014. №3(79) – С. 185.
5. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы // Вопросы этиологии, патогенеза и диагностики - СПб: Элби-СПб; - 2011; - С. 584.

УДК 616.61-002.151

© Шайхуллина Л.Р., Валишин Д.А., Хунафина Д.Х., Галиева А.Т., Галимов Р.Р., 2019

**ШАЙХУЛЛИНА Л.Р., ВАЛИШИН Д.А., ХУНАФИНА Д.Х., ГАЛИЕВА А.Т.,  
ГАЛИМОВ Р.Р.**

**ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ЛЕЧЕНИЕ И  
ПРОФИЛАКТИКА**

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

***Резюме.** Статья посвящена актуальной проблеме Республики Башкортостан и всей Российской Федерации – геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Подробно освещены современные методы лечения и профилактики ГЛПС, существующие на современном этапе.*

***Ключевые слова:** инфекционные заболевания, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ГЛПС, противовирусная терапия, рибавирин.*

**SHAIKHULLINA L.R., VALISHIN D.A., KHUNAFINA D.Kh., GALIEVA A.T.,  
GALIMOV R.R.**

**HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME, TREATMENT AND  
PREVENTION**

FSBEI HE Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

***Summary.** The article is devoted to the urgent problem of the Republic of Bashkortostan and the entire Russian Federation - hemorrhagic fever with renal syndrome. The modern methods of treatment and prevention of HFRS are thoroughly dedicated.*

***Key words:** infectious diseases, hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS, antiviral therapy, ribavirin.*

Проблемам изучения течения заболевания геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) и ее профилактике посвящены исследования ряда ученых, однако значительно снизить количество пострадавших от данной инфекции не удастся. Это связано с особенностями эпидемиологического процесса данной инфекции, наличием природной очаговости. По-прежнему наблюдаются чередование периодов подъема заболеваемости с периодами снижения ее уровня. Как и большинство процессов в природе заболеваемость

ГЛПС подчиняется своим законам. На уровень заболевания влияет численность грызунов - переносчиков ГЛПС, природные условия – климат, погодные условия, особенности ландшафта, время года, восприимчивость населения. Все это создает определенную картину с подъемом и снижением количества пациентов. Методы противовирусной терапии, имеющиеся в арсенале врача, не достаточно эффективны, на данный момент они не позволяют предупредить развитие заболевания, а только снижают риск развития тяжелых клинических форм ГЛПС, снижают риск развития осложнений.

Одним из наиболее рекомендуемых препаратов для лечения ГЛПС, рекомендованный Клиническими Рекомендациями, утвержденными МЗ РФ, является рибавирин (1-β-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-carboxamide). В процессе взаимодействия с клеткой рибавирин метаболизируется, в результате образуется рибавиринтрифосфат, конкурентно участвующий в синтезе РНК в качестве нуклеотида. Другой из механизмов действия рибавирина – снижение внутриклеточного гуанозинтрифосфата (ГТФ), вследствие ингибирования инозин монофосфат дегидрогеназы (IMPDH). В результате данных реакций происходит снижение вирусной нагрузки. Впервые противовирусный эффект рибавирина и его влияние на Хантавирусы были обнаружены в 1986 г. при исследовании в культуре клеток Vero E6 (Хаггинс и др., 1986; Ким и Мак Ки, 1985). Мы исследовали эффективность рибавирина на клинике ГБУЗ РБ «ИКБ №4» г. Уфа в 1992 - 2000 гг. Впервые в Российской Федерации сотрудники нашей кафедры Хунафина Д.Х., Шамсиева А.М. (1992-1995) [6] доказали клиническую эффективность рибавирина при ГЛПС. Рекомендованная схема его применения (в таблетках) по 0,2 г. 4-5 раз в сутки в течение 5 дней, в результате применения были получены достоверные данные снижения длительности лихорадки, болевого синдрома, проявления ДВС – синдрома, уровня показателей азотистого обмена (мочевины, креатинина крови). В мировой практике эффективность применения рибавирина показана при исследовании пациентов в Китае, где рибавирин назначался внутривенно инфузионно в дозировке по 700 – 750 мг/сут. в течение 3 дней в первые 4-5 дней заболевания.

Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, параллельное, плацебо-контролируемое клиническое испытание у 242 пациентов с серологически подтвержденным диагнозом ГЛПС, показало, что использование рибавирина внутривенно в ранние сроки (доза 33 мг/кг, далее 16 мг/кг каждые 6 ч. в течение 4 дней, далее 8 мг/кг каждые 8 ч. в течение трех дней) оказывает клинический эффект, снижая тяжесть заболевания, уменьшая риск развития тяжелых осложнений [7, 8] в сравнении с контрольной группой. Один из побочных эффектов рибавирина – гемолитическая анемия, ограничивает применение данного лекарственного средства у тяжелых пациентов. Таким образом, рибавирин

преимущественно назначается пациентам в ранние сроки заболевания (первые 1-2 дня), при отсутствии тяжелых клинических проявлений и осложнений, при отсутствии гемолитической анемии.

Особенностью применения рибавирина и ограничения эффективности данного лекарственного средства, связаны с его механизмом действия. Эффективность рибавирина максимальна в период репликации хантавируса, то есть в первые 48 часов заболевания. В последующие дни эффективность его прогрессивно снижается и к периоду олигоурии минимальна. Так как в олигоурический период патологический процесс обусловлен не столько репликацией вирусных частиц, сколько повреждением эндотелия, клеток моноцитарно-макрофагальной системы, как одной из основных мишеней воздействия хантавирусов, и активацией патологического каскада, приводящего к нарушению гемостаза и эндотелиальной дисфункции [4, 5].

Поиски эффективных противовирусных препаратов для лечения ГЛПС продолжаются и в настоящий момент. В Японии исследователями был апробирован лекарственный препарат фавипиравир (Т-705, 6-фтор-3-гидрокси-2-пирозинкарбоксамид), производное пирозинкарбоксамид, обладающий противовирусной активностью на Хантавирусы, а так же на ряд других РНК-содержащих вирусов, в том числе семейства Bunyaviridae [9]. Механизм действия Т-705 связан с влиянием на вирусную РНК-полимеразу, ингибируя ее, не ингибируя инозинмонофосфатдегидрогеназу (IMPDH), т.е. отличный от рибавирина противовирусный механизм действия. Т-705, характеризуется широкой противовирусной активностью, прошел клинические испытания фаз II и III против гриппа, и вторую фазу клинических испытаний против Хантавирусных инфекций (ГЛПС, Хантавирусный кардиопульманарный синдром).

Таким образом, ингибиторы синтеза РНК при репродукции вируса ГЛПС по-прежнему перспективны и актуальны.

С противовирусной и иммуномодулирующей целью для лечения ГЛПС были использованы препараты, обладающие помимо противовирусного и иммуномодулирующим эффектом (стимуляцией синтеза эндогенного интерферона, фагоцитарной активности и т.п.).

В клинической практике наиболее используемым иммуномодулятором с доказанной клинической эффективностью (снижает частоту возникновения тяжелых форм заболевания, риск развития осложнений) является йодантипирин (1-фенил-2,3-диметил-4 йодпирозолон-5). Лекарственный препарат, производное пирозолон, относящийся к группе нестероидных противовоспалительных средств. Помимо противовоспалительного эффекта, также оказывает иммуностимулирующее влияние. 1-фенил-2,3-диметил-4 йодпирозолон-5 является

индуктором альфа- и бета- интерферонов, повышает активность фибробластов и индуцирует их противовирусную резистентность, задерживает проникновение вируса в клетку за счет стабилизирующего действия на биологические мембраны, а так же стимулирует продукцию антител. Активное применение 1-фенил-2,3-диметил-4 йодпиразолон-5 (йодантипирин) в клинической практике осуществляется уже более 15 лет. Его применение сокращает продолжительность лихорадочного периода, длительность интоксикационного и болевого синдромов, активирует клеточный и гуморальный иммунитет для борьбы с вирусной инфекцией.

Применение иммуномодуляторов при ГЛПС оказывало так же положительный эффект, снижая тяжесть клинических проявлений (амиксина [1, 2], имунофана [4, 5], циклоферона, неовира и др.). Альтернативой лечения противовирусными средствами может быть лечение ГЛПС иммуноглобулинами.

Лекарственные препараты, используемые для лечения ГЛПС, показаны также и для его профилактики. После возможного риска заболевания геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (выход в лес, сельско-хозяйственные работы, контакт с грызунами) применение йодантипирина (1-фенил-2,3-диметил-4 йодпиразолон-5) показано с целью снижения риска возникновения заболевания. Исследования эффективности профилактического влияния применения рибавирина и других препаратов не проводилось, однако, учитывая их механизм действия, такой постконтактный профилактический эффект возможен.

Вакцинопрофилактика – один из перспективных и эффективных методов снижения уровня ГЛПС в мире и Российской Федерации. Вакцинопрофилактика ГЛПС активно применяется в Китае, Корее уже на протяжении 20 лет. В Российской Федерации профилактическая вакцинация ГЛПС находится в стадии разработки, лабораторные серии вакцины «Комби-ГЛПС-Вак» прошли испытания в ГИСК им. Л.А. Тарасевича на соответствие требованиям, предъявляемым к МИБП, вводимым людям [3] и в данный момент проходит 3 фазу клинических испытаний.

Резюмируя вышесказанное основными направлениями лечения и профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом по-прежнему являются: 1) противовирусная терапия, учитывая особенности репликации вируса, требующая назначения в первые дни болезни; 2) иммунозаместительная и иммуномодулирующая терапия (интерферон, интерлейкин-2); 3) патогенетическая терапия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова Т.П. К вопросу о целесообразности и перспективности специфической иммунотерапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Т.П. Владимирова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии – 2003. - №10. – С. 57-62.
2. Морозов В.Г. Применение индуктора эндогенного интерферона амиксина для лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / В.Г. Морозов // Русский медицинский журнал, - 2001. - N15. - С. 656-657.
3. Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России – проблема XXI века / Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, А.Д. Бернштейн с соавт. // Вестник российской академии естественных наук - 2012/1 – С. 48-54.
4. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Клинико-иммунологическое обоснование применения витаминно-минерального комплекса и иммунофана у реконвалесцентов после геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Журнал инфектологии - 2011. - Т.3. №3. - С. 79-85.
5. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Связь витаминно-микроэлементного баланса с цитокиновым статусом при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Российский иммунологический журнал. - 2013. - Т.7(16). №4. - С. 445-450.
6. Хунафина Д.Х. Совершенствование этиотропной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Д.Х. Хунафина, Р.Т. Мурзабаева, А.Н. Бурганова и др. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии – 2008. - №12. – С. 223-224.
7. Furuta Y. T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad spectrum inhibitors of RNA viral infections / Y. Furuta, K. Takahashi, K. Shiraki at al. // Antiviral research. – 2009. - 82: - P. 95-102.
8. Medina R.A. Ribavirin, human convalescent plasma and anti-beta3 integrin antibody inhibit infection by sin nombre virus in the deer mouse model / Medina R.A., Mirowsky-Garcia K., Hutt J., Hjelle B. // J Gen Virol – 2007. - 88, - P. 493-505.
9. Wathelet M.G. Regulation of gene expression by cytokines and virus in human cells lacking the type-I interferon locus / M.G. Wathelet // Eur J Biochem. - 2004 - 206: - P. 901–910.

УДК 616.9

© Шакиров А.Р., Хасанова Г.М., Ящук К.Н., Сирачёв К.И., 2019

**ШАКИРОВ А.Р., ХАСАНОВА Г.М., ЯЩУК К.Н., СИРАЧЁВ К.И.  
ОСОБЕННОСТИ АССОЦИИРОВАННЫХ И ВТОРИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ  
ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Уфа, Россия.

***Резюме.** В настоящее время ВИЧ-инфекция распространена во всем мире и является актуальной проблемой здравоохранения всего мира. У больных с ВИЧ-инфекцией заболевание постепенно прогрессирует, и на фоне развивающегося иммунодефицита присоединяются различные заболевания, которые определяют в дальнейшем прогноз жизни больного. Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования являлось изучение структуры, клинических особенностей ассоциированных и вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции.*

***Ключевые слова.** ВИЧ, СПИД, иммунодефицит.*

**SHAKIROV A.R., KHASANOVA G.M., YASHCHUK K.N., SIRACHEV K.I.  
PECULIARITIES OF ASSOCIATED AND SECONDARY DISEASES IN HIV INFECTION**

Bashkir state medical university, Ufa, Russia.

***Summary.** Currently, HIV-infection is spread all over the world and is an actual health problem of the whole world. In patients with HIV-infection, the disease gradually progresses, and against the background of developing immunodeficiency, various diseases join, which determine the future prognosis of the patient. Based on the foregoing, the purpose of our study was to study the structure, clinical features of associated and secondary diseases in HIV-infection.*

***Key words.** HIV, AIDS, immunodeficiency.*

В настоящее время ВИЧ-инфекция распространена во всём мире и является актуальной проблемой здравоохранения, как в Российской Федерации, так и в Республике Башкортостан [4].

У больных с ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном учете, заболевание постепенно прогрессирует, и на фоне развивающегося иммунодефицита присоединяются



различные заболевания, которые определяют в дальнейшем прогноз жизни больного. Определение структуры вторичных инфекций, их своевременное распознавание и эффективное лечение имеют большую актуальность для данных пациентов.

Как известно, большинство ВИЧ-инфицированных относятся к лицам из групп повышенного риска заболевания [1]. Среди накопленного числа ВИЧ-инфицированных в Республике Башкортостан более половины лиц инфицировалось при парентеральном введении наркотиков (60,7%), нередко – половым путем (38%), реже вертикальным путем (1,03%) [5]. На фоне заражения указанными путями у данного контингента больных часто развиваются такие ВИЧ-ассоциированные заболевания, как хронические вирусные гепатиты «В» и «С», микст-гепатиты, венерические и паравенерические болезни.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования являлось изучение структуры, клинических особенностей ассоциированных и вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции.

Под нашим наблюдением находилось 18 больных с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в МУ ИКБ №4 г. Уфа в 2018 году. Из них мужчин – 14 (77,7%), женщин – 4 (22,3%). Возраст наблюдавшихся больных варьировал от 25 до 37 лет. Среди анализированных пациентов установлен парентеральный путь передачи у 38,8%, половой путь передачи у 33,3%, у 27,7% путь заражения не выявлен. Ранее состояли на диспансерном учете по поводу ВИЧ-инфекции – 33,3%. По особенностям клинического течения ВИЧ-инфекции, больные распределились следующим образом: в стадии 3 - 3 (16,6%), в стадии 4А - 6 (33,3%) и в стадии 4Б - 5 (27,7%) пациентов.

У анализированных больных среди ВИЧ-ассоциированных заболеваний преобладали хронические вирусные гепатиты (ХВГ), нередко в смешанной форме: у 5 (27,7%) – ХВГ «В» + «С»; у 4 (22,6%) – ХВГ «С»; у 8 (44,4%) - ХВГ «В»; у 1 больного (5,5%) - ХВГ «В»+ «С»+ «D». У 5 (27,7%) пациентов регистрировался неблагоприятный исход ХВГ - цирроз печени в стадии субкомпенсации (класса В), в активной фазе.

В зависимости от тяжести течения ВИЧ-инфекции, ее стадии, степени иммунодефицита наблюдались различные вторичные заболевания с разной степенью выраженности клинических проявлений. Оппортунистические инфекции проявлялись разнообразной патологией. В стадии 4А развивались различные поражения кожи и слизистых оболочек: рецидивирующие пиодермии (16,6%), фурункулез (16,6%), кандидозный стоматит (11,1%), отит (5,5%), частые простудные заболевания (более 3-4 раз в год). У 2 (11,1%) больных регистрировались эпизоды опоясывающего лишая.

В целом кожные поражения регистрировались у 90% пациентов ВИЧ-инфекцией, при этом нередко у отдельного больного одновременно выявлялось два и более различных кожных поражения. Отличительная особенность указанных заболеваний - их вялое, рецидивирующее течение.

В стадии 4Б ВИЧ-инфекции на фоне более выраженного иммунодефицита наблюдались оппортунистические инфекции, протекающие с поражением внутренних органов. У 2 (11,1%) пациентов диагностировалась вялотекущая пневмония, при которой комбинированная антибиотикотерапия была малоэффективной. В одном случае (5,5%) был выявлен туберкулез легких с атипичной локализацией патологического процесса – в нижней доле правого легкого. У 4 (22,2%) больных в стадии 4Б развивался рецидивирующий, распространенный опоясывающий лишай. На фоне указанных вторичных заболеваний у больных в подстадии 4А, особенно 4Б, выявлялись проявления ВИЧ-ассоциированного комплекса, включающего астенический синдром, периодический, немотивированный субфебрилитет, постепенное похудание свыше 10% от массы тела, боли в животе, длительную диарею, не поддающуюся общепринятой антидиарейной терапии.

В период нахождения в стационаре анализированным пациентам проводилось комплексное обследование с учетом структуры вторичных заболеваний и сопутствующей патологии. Из 18 пациентов, наблюдавшихся нами, только 2 (11,1%) получают антиретровирусные препараты, никому не назначена противовирусная терапия ХВГ, что определялось их низкой приверженностью к длительному приему лекарственных средств. Недостаточная приверженность к лечению обуславливалась тем, что большинство пациентов ведут асоциальный образ жизни - 13 (72,2%), имеют вредные привычки - 9 человек (50%) употребляют наркотики, 5 (28%) - злоупотребляют алкоголем, 3 (16,7%) имеют беспорядочные связи. Указанные ко-факторы, усугубляя иммунодефицит, ухудшают дальнейшее течение не только ВИЧ-инфекции, но и ассоциированных и вторичных заболеваний, особенно хронических вирусных гепатитов [1].

Всем больным в стационаре в зависимости от этиологии манифестного заболевания на фоне ВИЧ-инфекции проводилась инфузионная дезинтоксикационная, антибактериальная, высокоактивная антиретровирусная терапия, сосудоукрепляющие препараты и симптоматические средства. Также лечение ВИЧ требует интегрированных подходов, подобные принципы освещены в работах посвященных лечению ЯБ [2, 3].

Следует отметить, что у пациентов смешанные ХВГ протекают в активной форме, несмотря на молодой возраст (25-37 лет) в одной трети случаев с исходом в цирроз печени, что определит, вероятнее всего, прогноз их жизни. У большинства обследованных больных

регистрировалась стадия вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции, выявлены различные оппортунистические инфекции кожных покровов, слизистых оболочек и внутренних органов в зависимости от подстадии болезни. Своевременное выявление и активная комплексная терапия как ассоциированных, так и вторичных оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфекции имеют жизненно важное значение для данного контингента больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахунова Л.И., Хасанова Г.М. Проблема профилактики наркомании на современном этапе // Социальные проблемы российского общества: сборник научных трудов – Уфа: РИЦ БашГУ. - 2013. - С. 172-180.
2. Нуртдинов М.А. Оптимизация комплексного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургической клинике. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук // Башкирский государственный медицинский университет - Уфа, - 2005. - 289 с.
3. Нуртдинов М.А. Особенности язвообразования и выбор оптимального метода хирургического и медикаментозного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у мужчин. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Башкирский государственный медицинский университет - Уфа, - 1996. – 34 с.
4. Хасанова Г.М., Шафеева Л.С. Организация социально-медицинской помощи ВИЧ-инфицированным // Актуальные проблемы социогуманитарного знания: сборник научных трудов – Уфа: РИЦ БашГУ. - 2014. - С. 61-69.
5. Хасанова Г.М., Хасанова А.Н. Проблема здорового образа жизни студенческой молодежи // Духовное и физическое оздоровление человека в XXI веке: традиции и новации: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти духовных наставников башкирского народа (Учалы, 14.05.15) – РИЦ БашГУ. – 2015 - С. 170-174.

UDC 614.4

© Hao Liang\*, Junjun Jiang, Jingzhen Lai, Jing Han, 2019

**HAO LIANG\*, JUNJUN JIANG, JINGZHEN LAI, JING HAN**

**EFFECTS OF *TALAROMYCES MARNEFFEI* INFECTION ON MORTALITY OF HIV/AIDS PATIENTS IN SOUTHERN CHINA: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY**

Guangxi Key Laboratory of AIDS Prevention and Treatment & Guangxi Collaborative Innovation Center for Biomedicine, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China

**Abstract.**

**Objective.** *Talaromyces marneffeii* (TM) is an opportunistic infection with high morbidity among HIV/AIDS patients in Southeast Asia and Southern China. Its effects on mortality of HIV/AIDS patients have not been clearly elucidated.

**Methods.** A retrospective cohort study was conducted among hospitalized HIV-infected patients in Nanning, Guangxi, China during 2012-2015. Kaplan-Meier analyses, Cox proportional hazard models, 1:1 propensity score matching (PSM) were used to calculate the cumulative mortality or evaluate the effects of TM infection on mortality of HIV/AIDS patients.

**Results.** In total, 6791 HIV/AIDS patients were included, with 1093 (16.1%) documented TM co-infection. The mortality of TM-infected patients (25.0 per 100 person-months, 95% CI 21.5-26.7) was the highest among all AIDS-associated complications and was significantly higher than that of TM-uninfected HIV/AIDS patients (13.8 per 100 person-months, 95% CI 12.5-15.1) [adjusted hazard ratio (AHR) 1.80, 95% CI 1.48-2.16] or that of patients without any complications. PSM analysis shows similar results (AHR 4.52 95%CI 2.43-8.42). When stratified by demographic characteristics, TM infection has higher mortality risk in all stratifications. TM co-infection carries a higher mortality risk in patients at any CD4+ T cell count.

**Conclusions.** TM infection is commonly found among hospitalized HIV/AIDS patients in southern China and was associated with a higher mortality than most HIV-associated complications. These results highlight the need for improved diagnosis, treatment, and prevention of this fungal pathogen in southern China.

**Key words:** *Talaromyces marneffeii*; HIV; AIDS; Mortality; Southern China.

**Introduction.** *Talaromyces marneffeii* (TM, previously known as *Penicillium marneffeii*), a temperature-dependent dimorphic fungus, has emerged as a significant pathogen, causing potentially fatal systemic mycosis in immunocompromised patients in southeast Asia and southern

China. Since the first case in an AIDS patient in 1988, TM infection has gradually increased in prevalence, with an especially high incidence among HIV/AIDS patients in southeast Asia [8]. In addition, sporadic case reports have also been reported in HIV-positive patients in Europe, America, Australia, the United Kingdom, Japan, Africa and others. Most of these patients had a travel history to Southeast Asia [11]. Antifungal treatment with amphotericin B, itraconazole, or ketoconazole during the early stage of TM infection can effectively control the disease [9]. However, if TM infection is not diagnosed in a timely manner and treated appropriately, its mortality rate can reach as high as 91% [6].

In China, approximate 99% of TM infections were reported from the southern regions: 43% were from Guangxi and 41% from Guangdong province. Of these, 88% of TM infections were found in the HIV/AIDS population. Guangxi, a southern province in China, has the second highest number of HIV/AIDS infections in China. By the end of 2016, more than 75,000 people living with HIV infection were reported and more than 30,000 had died of AIDS in Guangxi. Guangxi shares a border with Vietnam and is geographically close to other Southeast Asian countries with high prevalence of TM infection. While tuberculosis is the main cause of death in HIV/AIDS patients in Guangxi [14], the number of TM co-infected patients has been increasing in recent years, and TM has become one of the main causes of death in HIV/AIDS patients [13]. Nevertheless, the exact impact of TM on the mortality rate of HIV-infected patients is still unclear. Although several small studies have reported mortality of TM among HIV/AIDS patients, they mainly investigated the impact of HIV infection on the disease progression of TM, and it is unclear to what extent TM infection influences the death and disease progression of patients living with HIV/AIDS.

## **Methods.**

### **Study Design and Study Population.**

This large-scale observational cohort study was conducted in the Fourth People's Hospital of Nanning (FPHN), the largest tertiary hospital specializing in infectious disease and the largest treatment center for HIV/AIDS in Guangxi, admitting more than 2,500 HIV/AIDS patients each year. The present study included all HIV/AIDS patients admitted to FPHN during January 2012 to December 2015. HIV/AIDS cases were collected from the hospital electronic medical record system. For those with multiple admissions, data from the latest admission were preferentially included. HIV infection was determined by positive HIV ELISA and confirmatory western blot assays. This study was approved by the Human Research Ethics Committee of Guangxi Medical University (Ethical Review No.2013-2130).

### **Definitions of various HIV-associated and non-HIV-associated complications.**

TM infection was diagnosed by isolating TM from blood, skin scrapings, bone marrow, lymph node, and/or other body fluid samples according to standard culture techniques. Other co-infections or complications including tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, oral candida infection, pneumonia (bacterial pneumonia, viral pneumonia, pulmonary mycosis (including PCP), meningitis, anemia, etc. were confirmed according to the diagnostic criteria of Tuberculosis [7], Infectious Diseases, Neurology, Internal Medicine, respectively. Diagnoses of AIDS and its complications were also combined with medical history, clinical manifestations, xray imaging examinations, laboratory tests, and pathological data to perform comprehensive diagnosis. Non-HIV-associated complications, including respiratory failure, hypertension, hypoproteinemia, and electrolyte disturbances were diagnosed by criteria of Internal Medicine [2].

#### **Data collection.**

Data of these individuals, including demographic characteristics, clinical and laboratory information, the hospitalization time, outcomes of treatment, and CD4+ T cell count when admitted to hospital were obtained from hospital electronic medical record system. ART history before hospital admission or current treatment status was extracted from the National Free Antiretroviral Treatment Program database. Outcome at time of hospital discharge was defined as (1) death or (2) survival. CD4+ T cell count when admitted hospital was categorized as: (1)  $<200$  cells/ $\mu\text{L}$ , (2) 200-349 cells/ $\mu\text{L}$ , or (3)  $\geq 350$  cells/ $\mu\text{L}$ .

#### **Statistics analysis.**

In principle, statistical significance in demographic characteristics, CD4+ T cell count, ART status, mortality, etc. between different groups were assessed by Pearson's Chi-square test. Kaplan-Meier analysis was used to calculate the mortality. Log-rank test was used to assess significance. Cox proportional hazard models were utilized to evaluate the effect of TM infection on mortality and to control potential confounding. Time was defined as hospitalization time. Stratification analysis was also used for some potential confounding factors, including some demographic variables, other common HIV-associated complications, admission CD4+ T cell count, etc. Missing data for control variables were modeled as a separate "missing" category.

In addition, 1: 1 propensity score matching (PSM) was used in this study to reduce the bias due to the potential confounding variables. Firstly, PSM was performed between TM-infected and non-TM-infected patients on the 19 significantly associated variables using a caliper beginning with 0.02 and decreasing the caliper width until all variables are matched, with a final caliper size of 0.000005. Secondly, Chi-square test on each variable was performed to determine the effectiveness of PSM in controlling for differences. Finally, Cox proportional hazard models were used to adjust the effects of TM infection on mortality.

## Results.

### General Characteristics of Study Participants.

In total, 9897 HIV/AIDS patients admitted to FPHN during January 2012 and December 2015 were enrolled and screened. After the removal of 2892 readmission cases and 214 cases without available details about complications or treatment outcomes, 6791 eligible patients were included in this study. Among them, 1093 (16%) were co-infected with TM. Of the TM-infected patients, 1046 (96%) had other common complications and 47 (4%) had no other common complications. Of the 5698 patients who had no TM infection, 4310 (76%) had other HIV-associated complications.

Table 1 presents the demographic characteristics of the patients. In total, 35% (2371/6791) of participants were aged 20-40 years old, 40% (2705/6791) were aged 40-60 years old. 72% (4881/6791) were male, 68% (4635/6791) belong to Han nationality, 64% (4344/6791) were married, 53% (3595/6791) were farmers, and 65% (4377/6791) were ART-naive before admission and 54% (3633/6791) had CD4+ T cell counts below 200 cells/uL. Significant differences ( $p < 0.05$ ) in baseline characteristics were identified between TM infected and uninfected patients in age, sex, nationality, marital status, occupation, CD4+ T cell count, and antifungal therapy upon admission (Table 1).

Table 1.

General characteristics of HIV/AIDS Patients during 2012 and 2015 at Fourth People's Hospital of Nanning, Guangxi, China.

Variable	Total (6791)	With T.M infection (n=1093)	Without T.M infection (n=5698)	$X^2$	$P$
<b>Age</b>				98.706	<0.001
<20	151 (2.2%)	26 (2.4%)	125 (2.2%)	0.144	0.704
20-40	2371 (34.9%)	494 (45.2%)	1877 (32.9%)	5.244	0.022
41-60	2705 (39.8%)	433 (39.6%)	2272 (39.9%)	0.025	0.873
>60	1564 (23.0%)	140 (12.8%)	1424 (25.0%)	76.781	<0.001
<b>Sex</b>				68.161	<0.001
Male	4881 (71.9%)	898 (82.2%)	3983 (69.9%)		

Female	1910 (28.1%)	195 (17.8%)	1715 (30.1%)		
<b>Nationality</b>				2.835	0.242
Han	4635 (68.3%)	729 (66.9%)	3906 (68.6%)	1.454	0.228
Zhuang	2014 (29.7%)	345 (31.6%)	1669 (29.3%)	20.329	<0.001
Other	142 (2.1%)	19 (1.7%)	123 (2.2%)	0.791	0.374
<b>Marital status</b>				27.49	<0.001
Married	4344 (64.0%)	653 (59.7%)	3691 (64.8%)	10.08	0.001
Single	1163 (17.1%)	247 (22.6%)	916 (16.1%)	27.49	<0.001
Other	1284 (18.9%)	193 (17.7%)	1091 (19.1%)	1.327	0.249
<b>Occupation</b>				22.041	<0.001
Farmer	3595 (52.9%)	634 (58.0%)	2961 (52.0%)	13.429	<0.001
Unemployed	1266 (18.6%)	152 (13.9%)	1114 (19.6%)	19.262	<0.001
Other	1930 (28.4%)	307 (28.1%)	1623 (28.5%)	0.071	0.79
<b>CD4+ T cell count when admitted hospital (cells/uL)</b>				454.42 9	<0.001
<200	3633 (53.5%)	873 (79.9%)	2760 (48.4%)	8.999	0.003
200-349	958 (14.1%)	30 (2.7%)	928 (16.3%)	138.79 2	<0.001
≥350	1120 (16.5%)	22 (2.0%)	1098 (19.3%)	198.30 6	<0.001
Missing	1080 (15.9%)	168 (15.4%)	912 (16.0%)	0.277	0.599



<b>ART before hospital admission</b>				0.095	0.758
Yes	2414 (35.5%)	393 (64.5%)	2021 (35.5%)		
No	4377 (64.5%)	700 (64.0%)	3677 (36.0%)		
<b>Antifungal treatment</b>				1376.4	<0.001
Yes	3278 (48.3%)	1089 (99.6%)	2189 (38.4%)		
No	3513 (51.7%)	4 (0.3%)	3509 (61.6%)		

### The mortality of HIV/AIDS patients with or without TM infection.

We used Cox proportional hazards regression to analyze the effects of TM infection and other common complications on mortality (data not shown). The results showed that in TM-infected patients, the in-hospital mortality rate was 17.5% (191/1093), or 25.0 per 100 person-months (95% CI 21.5-26.7); in those without TM, the mortality rate was 7.6% (435/5698), or 13.8 per 100 person-months (95% CI 12.5-15.1). The survival analyses also showed that the cumulative mortality in TM-infected patients was higher than in TM uninfected patients at all evaluated time points: 15th day of hospitalization (13.9% vs 6.3%,  $p < 0.001$ ), 30th day (19.9% vs 12.0%,  $p < 0.001$ ), 45th day (27.5% vs 17.8%,  $p < 0.001$ ), 60th day (39.0% vs 29.4%,  $p < 0.001$ ), 75th day (49.1% vs 38.2%,  $p < 0.001$ ), 90th day and other time (49.1% vs 44.3%,  $p < 0.001$ ) (Figure 1A). The difference in mortality between the two groups was significant, and the crude hazard ratio (HR) was 1.90 (95% CI, 1.60-2.26,  $p < 0.001$ ) (Figure 1A). Furthermore, when non-TM complications were excluded, the cumulative mortality of TM infection was still significantly higher than that in non-TM-infected patients (Figure 1B).

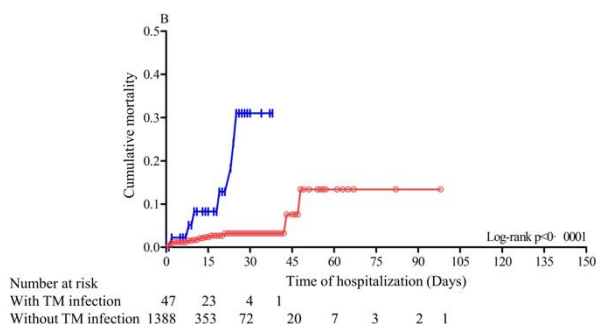
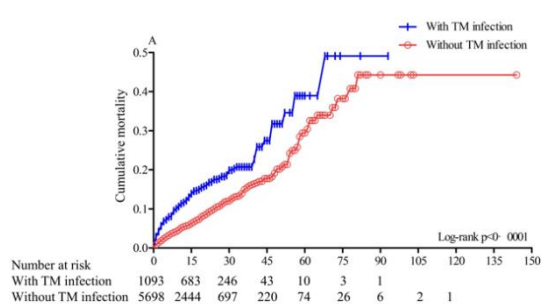


Figure 1. Cumulative mortality of HIV/AIDS patients with or without *Talaromyces marneffeii* infection (A); all-cause mortality (B) in patients without other common HIV-associated complications.

The mortality of TM infection (25.0 per 100 person-months, 95% CI 21.5-26.7) was higher than most common HIV-associated complications, including TB, pneumonia, candida, hepatitis, IRIS, syphilis, herpes virus, cytomegalovirus, malignancies and anemia (data not shown). Subgroup analysis for each common HIV-associated complication showed that TM infection increased mortality in patients with TB infection (AHR 1.38, 95%CI 1.02-1.87, P=0.038), pneumonia (AHR 1.72, 95% CI 1.40-2.11, P<0.001), candida infection (AHR 1.46, 95% CI 1.11-1.92, P=0.006), hepatitis (B or C) infection (AHR 2.91, 95% CI 1.81-4.69, P<0.001), and anemia (AHR 2.21, 95% CI 1.53-3.19, P<0.001) (Table 2).

Multivariable analysis for effects of TM infection on mortality in HIV/AIDS patients.

A multivariable analysis adjusting for all covariates shows that HIV/AIDS patients with TM infection were more likely to die than those without TM infection (AHR 1.80, 95% CI 1.48-2.16, p<0.001). When stratified by baseline characteristics that showed significant differences between TM-infected and TM non-infected patients, including sex, age, nationality, marital status, occupation, ART before hospital admission, CD4+ T cell count when admitted hospital (Table 1), we found that the association between TM infection and mortality still exists (Table 2).

Table 2.

Stratified analysis of general characteristics for effects of TM infection on mortality of HIV/AIDS patients.

Stratified variable	Death/100 Person months (95%CI)		With TM infection vs Without TM infection	
	With TM infection	Without TM infection	HR(95%CI)	AHR*(95%CI)
<b>Age</b>				
<20	32.8(7.2-58.4)	10.0(2.2-17.9)	4.35(1.31-14.46)	14.72(1.49-145.46)
20-40	21.8(17.1-26.5)	12.4(10.2-14.5)	2.01(1.51-2.68)	1.75(1.28-2.39)
41-60	26.7(20.9-32.6)	13.7(11.8-15.7)	2.01(1.54-2.62)	2.18(1.63-2.92)
>60	30.0(19.4-40.7)	16.0(13.2-18.7)	1.88(1.25-2.82)	1.65(1.02-2.67)
<b>Sex</b>				
Male	24.6(20.8-28.4)	15.0(13.5-16.5)	1.71(1.41-2.07)	1.77(1.44-2.18)

Female	26.8(18.3-35.3)	10.3(8.2-12.4)	2.76(1.86-4.10)	2.16(1.40-3.33)
<b>Nationality</b>				
Han	25.3(21.1-29.6)	14.4(12.8-15.9)	1.87(1.53-2.30)	1.85(1.48-2.30)
Zhuang	22.4(16.5-28.3)	12.9(10.6-15.2)	1.79(1.29-2.49)	1.90(1.31-2.76)
Other	61.9(17.2-106.7)	7.8(1.1-14.4)	7.14(2.23-22.89)	75.22(2.01-2808.01)
<b>Marital status</b>				
Married	22.1(17.9-26.3)	11.9(10.5-13.4)	1.91(1.52-2.41)	1.91(1.48-2.46)
Single	28.4(20.6-36.2)	18.4(14.7-22.0)	1.76(1.23-2.51)	2.18(1.45-3.27)
Other	30.6(21.4-39.7)	16.3(13.2-19.5)	1.92(1.33-2.77)	1.72(1.15-2.58)
<b>Occupation</b>				
Farmer	19.6(15.5-23.8)	9.5(8.1-10.9)	2.13(1.64-2.78)	1.96(1.47-2.62)
Unemployed	31.8(21.8-41.8)	18.9(15.3-22.5)	1.95(1.33-2.88)	1.50(0.98-2.30)
Other	31.4(24.3-38.6)	18.8(16.1-21.6)	1.77(1.34-2.33)	2.18(1.60-2.96)
<b>ART before hospital admission</b>				
ART	9.5(6.3-12.8)	6.2(4.8-7.6)	1.63(1.07-2.48)	1.58(1.00-2.50)
No ART	37.0(31.4-42.6)	18.5(16.6-20.4)	2.07(1.72-2.50)	1.92(1.57-2.36)
<200	21.2(17.7-24.6)	15.3(13.5-17.1)	1.45(1.17-1.78)	1.63(1.30-2.03)
200-349	51.7(18.8-84.7)	8.6(6.1-11.1)	5.45(2.63-11.33)	11.60(4.27-31.55)
>=350	72.2(20.0-124.3)	6.1(4.0-8.3)	12.35(5.36-28.47)	5.74(1.94-17.02)
Missing	40.1(28.0-52.2)	22.6(18.3-26.9)	1.94(1.34-2.80)	1.78(1.19-2.66)

\*AHR adjusted by age, sex, nationality, marital status, occupation, ART before hospital admission and CD4+ T cell count when admitted hospital, and all diseases.

Therefore, TM increased the mortality of HIV/AIDS patients regardless of demographic characteristic, ART, CD4+ T cell count and other diseases. As table 4 showed, the mortality of TM patients was higher than non-TM patients in every CD4+ T cell count category. This was especially obvious in the patients with CD4+ T cell count of 200-349 cells/uL or above 350 cells/uL, and with an AHR of 11.60 (95% CI, 4.27-31.55) and 5.74 (95% CI, 1.94-17.02) respectively. In patients with missing CD4 cell count, TM infection also was associated with a higher risk (1.78, 95% CI, 1.19-2.66) for mortality of HIV/AIDS patients.

#### **Outcomes in propensity score matching (PSM) analysis.**

In the model with PSM, 792 patients (346 with TM infection and 346 without TM infection) were included. All of the matched variables showed no statistical difference between the two groups (data not shown). The mortality rate in TM-infected patients was 23.2 per 100 person-months (95% CI 17.1-29.3), which is significantly higher than that in those without TM infection [ 6.1 per 100 person-months (95% CI 3.0-9.2,  $p < 0.001$ )] (Table 3).

A multivariable analysis with adjusting for all covariates shows that the AHR was 4.52 (95% CI 2.43-8.42) compared with TM uninfected patients (Table 3).

Table 3.

The mortality of HIV/AIDS patients with or without TM infection after propensity score matching analysis.

T.M infection	Total Patients, No.	Death, No.	Person-Months	Death/100 Person - Months (95%CI)	HR (95% CI)	AHR (95% CI)
No	346	14	212.17	6.1 (3.0-9.2)	1	1
Yes	346	53	228.67	23.2 (17.1-29.3)	3.70 (2.05-6.67)	4.52 (2.43-8.42)

\*AHR adjusted by age, sex, nationality, marital status, occupation, ART before hospital admission and CD4+ T cell count when admitted hospital, and all other diseases.

### Discussion.

In the present study, we conducted a retrospective cohort study with a large sample size and for the first time, obtained the prevalence of TM infections among HIV/AIDS inpatients in southern China. TM infection is common among HIV/AIDS patients in Guangxi, with a 16.1% prevalence that ranks fourth among all AIDS-related complications, following pneumonia, TB, and oral candidiasis infections. The rank of TM infection among AIDS-related complications in Guangxi, is similar to those found in TM endemic areas in Southeast Asia, ranking as the 3rd most common opportunistic infection in Thailand and Hong Kong.

The in-hospital mortality rate of TM-infected HIV/AIDS patients in Guangxi was high (17.5%), and significantly higher than that of HIV/AIDS inpatients without TM infection (7.6%). The mortality of TM-infected HIV/AIDS patients in Guangxi is comparable to those reported in other regions and countries, such as Northern Thailand (20.7%) [4], Ho Chi Minh City, Vietnam (19.7%) [5], Guangdong province in southern China (24.3%) [3]. However, previously reported mortality data were determined amongst all TM-infected HIV/AIDS patients, including those with multiple complications, which complicates the interpretation of these mortality figures. In the

present study, the mortality of HIV/AIDS patients with only TM infection was significantly higher than those without TM infection (Figure 1B). Meanwhile, we compared the mortality of TM infection with other complications in all HIV/AIDS patients using multivariable, stratified analysis, and PSM, consistently showing that TM infection has the highest mortality among all complications. Furthermore, TM infection increased the in-hospital mortality risk of HIV/AIDS patients by 1.8-4.5 times (Table 3). Collectively, these data provide strong evidence of the clinical impact that TM infection has on the mortality of HIV/AIDS patients.

Previous studies have shown that antifungal treatment has a significant impact on the mortality rate of TM-infected HIV/AIDS patients. Quite a few studies have also indicated that antifungal therapy is very effective in reducing the death of TM infection [10] and that antifungal treatments using amphotericin B, itraconazole, ketoconazole, and fluconazole alone or combined appropriately in the early stage effectively combat TM infection [12]. One study showed that antifungal therapy decreased the mortality risk of TM-infected patients by more than 50 times (OR=52.2) [10]. Despite the use of antifungal treatment among nearly all TM-infected patients, our present study shows that the mortality among TM-infected patients is still high, indicating further efforts are urgently needed, including early diagnosis, early initiation, better antifungal administration, and prevention efforts. However, one limitation of this study is the lack of data on the timing of antifungal therapy initiation.

Interestingly, our study found that the AHR of mortality of TM-infected HIV/AIDS patients with the CD4+ T count of 200-349/ $\mu$ L (AHR, 11.6) or above 350/ $\mu$ L (AHR, 5.74) is higher than that of patients with CD4 count under 200/ $\mu$ L (AHR, 1.63) (Table 2). This unexpected finding may be explained by the fact that late diagnosis is the main reason for the high mortality in TM-infected patients. TM is usually diagnosed by microscopic identification of the fungus in clinical specimens and by cultivation techniques, which are time-consuming and might negatively affect the selection of an appropriate therapy [1]. Among patients with low CD4+ T cell count (<200/ $\mu$ L), the clinical symptoms such as skin papule, palatal papule, or pharyngeal ulcer may contribute to rapid diagnosis of the disease and early initiation of treatment. Whereas among patients with higher (200-349/ $\mu$ L) or nearly normal (>350/ $\mu$ L) CD4+ T cell count, the body's immunity is still maintained at a certain level and clinical TM symptoms may present later in the disease course and involve more challenging sampling/diagnosis. In this case, rapid diagnosis of TM might be critical to effectively control TM-related mortality.

Our research should be interpreted in light of some limitations. First, it is a retrospective cohort study with all patients in this study coming from one hospital, Nanning Fourth People's Hospital, albeit it is the largest HIV/AIDS treatment center in Guangxi and admits patients from

throughout the region. Second, we could not control some potential confounding factors, such as tobacco use, alcohol use, and transmission route, because these data were not collected in the database. Third, we examined the effects of TM infection only using death as the outcome and did not assess the effects on CD4+ T cell count and virus load, as these data were frequently unavailable at the time of death or discharge. Therefore, we could not evaluate the effects of TM infection on AIDS progression. Fourth, because most of TM-infected patients were treated with antifungal therapy, our study cannot analysis the effect of antifungal therapy on mortality of TM-infected patients.

The present study provides estimates of effects of TM infection on mortality of HIV/AIDS patients. It highlights the important contribution of TM infections in increasing mortality in HIV/AIDS patients in southern China.

#### **Ethics committee approval.**

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of Guangxi Medical University (Ethical Review No. 2013-130).

#### **Acknowledgments.**

We would like to express our gratitude to all staffs from Fourth People's Hospital of Nanning in Guangxi, China, for their collecting, verifying, and cleaning the data used in this study.

#### **REFERENCES**

1. Cao C., et al., The effects of temperature, pH, and salinity on the growth and dimorphism of *Penicillium marneffeii*. // *Medical Mycology Official Publication of the International Society for Human & Animal Mycology*, - 2007. 45(5): - P. 401.
2. Ge J., Xu Y. *Internal medicine 8th*. // Beijing:people's medical publishing house – 2013.
3. Hu Y., et al. *Penicillium marneffeii* infection: an emerging disease in mainland China // *Mycopathologia*, - 2013. 175(1): - P. 57-67.
4. Kawila, R., Chaiwarith R., Supparatpinyo K. Clinical and laboratory characteristics of penicilliosis marneffeii among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study. // *BMC Infectious Diseases*, - 2013. 13(1): - P. 1-5.
5. Le T., et al. Epidemiology, seasonality, and predictors of outcome of AIDS-associated *Penicillium marneffeii* infection in Ho Chi Minh City, Viet Nam. // *Clinical Infectious Diseases*, - 2011. 52(7): - P. 945-952.
6. Liu B., Ping F.U. Research Progress of Penicilliosis Marneffeii. // *Journal of Dermatology & Venereology*, - 2010. 32(1): - P. 27.
7. Ma Y., Zhu L., Pan Y. *Tuberculosis* // Beijing:people's medical publishing house – 2006.

8. Mootsikapun P., Srikulbutr S. Histoplasmosis and penicilliosis: comparison of clinical features, laboratory findings and outcome. // *International Journal of Infectious Diseases Ijid Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, - 2006. 10(10): - P. 66-71.
9. Nor-Hayati S., et al. A retrospective review on successful management of *Penicillium marneffe*i infections in patients with advanced HIV in Hospital Sungai Buloh. // *Medical Journal of Malaysia*, - 2012. 67(1): - P. 66-70.
10. Son V.T., Khue P.M., Strobel M. Penicilliosis and AIDS in Haiphong, Vietnam: evolution and predictive factors of death. // *Médecine Et Maladies Infectieuses*, - 2014. 44(11–12): - P. 495-501.
11. Stathakis A., et al. *Penicillium marneffe*i infection in a lung transplant recipient. // *Transplant Infectious Disease*, - 2015. 17(3): - P. 429–434.
12. Wong S.Y., Wong K.F. *Penicillium marneffe*i Infection in AIDS. // *Pathology Research International*, - 2011, 2011(3): - P. 764293.
13. Ye Q., et al. Retrospective analysis of 14 cases of disseminated *Penicillium marneffe*i infection with osteolytic lesions. // *BMC Infectious Diseases*, - 2015. 15(1): - P. 47.
14. Zheng Z., et al. Feature analysis on patients died from co-infection of *Mycobacterium tuberculosis* and human immunodeficiency virus in Guangxi , from 2007 to 2012. // *Chin J Epidemiol*, - 2014. 35(6): - P. 695-698.

UDC 614

© TA Na, 2019

TA NA

**COMPARISON AND ANALYSIS OF 4 SEROLOGICAL DETECTION METHODS FOR  
HUMAN BRUCELLOSIS**

Inner Mongolia Center for Disease Control and Research, Hohhot, China

**Abstract:** *Objective* Evaluate the practicability of 4 kinds of serological detection methods which is Plate agglutination test (PAT), Rose-Bengal plate agglutination test (RBT), gold immune chromatography assay (GICA) and enzyme-linked immune sorbent assay (IgG ELISA) in the test of brucellosis. *Method* Using the standard-tube agglutination test results as the standard, to calculate the sensitivity, specificity, accuracy and Youden index of 4 kinds of detection methods. **Result.** The sensitivity of the 4 methods from high to low was GICA, IgG ELISA, PAT, RBT; specificity from high to low was PAT, RBT, GICA, IgG ELISA; Youden index from high to low was GICA, PAT, RBT, IgG ELISA; the coincidence rate from high to low was PAT, GICA, RBT, IgG ELISA; **Conclusion.** The GICA method has the advantages of convenient operation, fast reading the results for the detection of brucellosis on the work site. The specificity of the PAT method was more high and the misdiagnosis probability is low. It is suitable for the screening work at the grass-roots level. RBT method is easy to operate, rapid and low cost, suitable for large area quarantine and screening.

**Key words:** *Plate agglutination test; Rose-Bengal plate agglutination test; Gold immune chromatography assay; Enzyme linked immune sorbent assay; Standard-tube agglutination test.*

Brucellosis is a zoonotic infectious-allergic disease caused by *Brucella* invading the body. In recent years, with the rapid development of animal husbandry and the change of industrial structure, the epidemic situation of Brucellosis in Inner Mongolia has been effectively controlled, but the epidemic situation is still very serious [1-2]. Many patients with brucellosis have atypical clinical symptoms and lack of specificity, which can easily lead to misdiagnosis and delayed treatment [3]. Therefore, early detection, early diagnosis and early treatment of brucellosis are particularly important for patients with brucellosis. There are many methods for laboratory screening and confirmatory test of brucellosis. WS 269-2007 Diagnostic Criteria for Brucellosis [4] recommends plate agglutination test (PAT), Rose-Bengal Plate Agglutination Test (RBT) as laboratory screening methods, and tube agglutination test (SAT), CFT, Coomb's and isolated bacteria as laboratory



screening methods. Since the development of three major labeling techniques (fluorescein, radioisotope and enzyme) in the 1980s, colloidal gold immunochromatography (GICA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) have also been widely used in the detection and diagnosis of brucellosis. In this paper, 576 blood samples were detected by PAT, RBT, GICA, ELISA and SAT, and the sensitivity, specificity, Yoden index and coincidence rate of these methods were compared.

## **1 Object and Method.**

**1.1 Object.** 94 Brucellosis patients and 482 non-Brucellosis patients were engaged in animal husbandry in the eastern part of Inner Mongolia Autonomous Region.

**1.2 Reagent.** Brucellosis Rose-Bengal Plate Agglutination Test Antigen and Tube Agglutination Antigen were prepared by CDC in China; Plate Agglutination Antigen was prepared by China Plague Brucellosis Prevention and Control Base; IgG ELISA kit (batch number: BRG-221) was produced by IBL in Germany; Colloidal Gold Kit was purchased from BIONOTE in Korea. Brucella antibody rapid detection kit.

## **1.3 Method.**

**1.3.1 Plate agglutination test.** According to the PAT operation method and procedure of Brucellosis Control Manual, the results were determined within 5 minutes at 30~37°C. Serum 0.02 ml with '++' or more was positive.

**1.3.2 Rose-Bengal Plate Agglutination.** The test methods and criteria are carried out in accordance with the instructions. Serum agglutination was found to be positive (+) within 4 minutes and negative (-) when no agglutination was found to be uniform pink.

**1.3.3 Gold immune chromatography assay.** Brucella antibody rapid detection kit is an immunochromatographic detection technology, which can detect Brucella antibodies in serum, plasma, whole blood and milk qualitatively. The procedure was carried out in strict accordance with the kit instructions. Within 20 minutes, the result was negative: only one purple line "C" line appeared in the result window, indicating that it was negative; positive: two color lines appeared in the result window (T"line and "C"line), regardless of which line appeared first, indicating that it was positive; invalid result: if no C line appeared after the test operation, indicating the knot. No effect. It may be caused by improper operation and should be re-examined.

**1.3.4 Enzyme-linked immunosorbent assay.** Test methods, establishment of negative and positive controls, determination of cut-off value and determination of results were carried out according to the instructions. The standard serum IgG was 12 ug/ml, Serum standard control was set strictly according to the kit instructions. The results were believed to be credible only when both negative and positive controls were established.

**1.3.5 Tube agglutination test.** Reference to WS269-2007 Diagnostic Criteria for Brucellosis in China.

## **2 Results.**

2.1 Detection results of serum samples. Using SAT as diagnostic criterion, 576 serum samples were tested. 94 cases of Brucellosis and 482 cases of non-Brucellosis were diagnosed. ELISA had the highest detection rate, followed by GICA, RBT and PAT (Table 1).

Table 1

Test results and detection rates of 5 detection methods

Method	result		Detection rate (%)
	positive	negative	
PAT	99	477	17.19
RBT	101	475	17.53
GICA	112	464	19.44
ELISA	130	446	22.57
SAT	94	482	16.32

2.2 Comparison of sensitivity, specificity and coincidence rate. The sensitivity of the four detection methods is highest in GICA, followed by ELISA, PAT and RBT; the specificity is highest in PAT, followed by RBT, GICA and ELISA; the highest coincidence rate of each detection method with SAT is PAT, followed by GICA, RBT and ELISA (Table 2).

Table 2

Sensitivity, specificity, Yoden index and coincidence rate of serum test results and various tests

Method		SAT		sensitivity (%)	specificity (%)	Yoden index (%)	Coincidence rate (%)
		Positive (n=94)	Negative (n=482)				
PAT	Positive	75	24	79.79	95.02	0.75	92.53
	Negative	19	458				
RBT	Positive	72	29	76.59	93.98	0.71	91.15
	Negative	22	453				
GICA	Positive	79	33	84.04	93.15	0.77	91.67
	Negative	15	449				
ELISA	Positive	76	54	93.15	88.80	0.70	87.50
	Negative	18	428				

### 3 Discussion.

Screening is a commonly used method in epidemiological investigation and a component of describing epidemiology. The purpose of this method is to find patients and diagnose patients at an early stage. The evaluation of screening test mainly includes authenticity and reliability. The evaluation of the authenticity of screening method includes sensitivity, specificity and Yoden. Index [6]. Sensitivity is that screening method can correctly judge the actual sick person as patient's ability. Among the four methods, GICA has the highest sensitivity, followed by PAT and RBT. This is also consistent with the results of sensitivity and specificity of laboratory detection methods for human brucellosis reported by Liu Xi et al [7] in recent 10 years. Although GICA and ELISA tests have not been included in the list of screening tests in WS 269-2007 Diagnostic Criteria for Brucellosis, their use has increased gradually in recent years. It is reported that GICA is mainly concentrated in Zhejiang Province and ELISA is mainly concentrated in Inner Mongolia. The coincidence rate between GICA and SAT is high, its operation is simple, its stability is good, it does not need special instruments, it can observe the results immediately, and it is suitable for field operation. It is a potential rapid screening test for Brucellosis [8], but its price is more expensive, and it is not conducive to the detection and use of [9-11] in poor areas or in a large number of specimens. ELISA has high sensitivity, but its specificity is lower than agglutination test [12]. Weynants et al. [13] cELISA was established by using a smooth LPS labeled with horseradish peroxidase and Brucella sheep vaccine strain Rev1. The sensitivity of cELISA was higher than that of CFT and RBT in 936 serum samples. The CDC of each League City in this region has basically met the experimental conditions. Its experimental results are objective, specific and easy to operate. A large number of tests in the outpatient clinic of Inner Mongolia CDC have proved that ELISA can be used as a reference for the diagnosis of chronic brucellosis, and ELISA can be used as a quantitative test, especially when IgG concentration is more than 100 ug/ml, which is of great significance for the diagnosis of chronic brucellosis [14-15].

Because RBT test is used in the prevention and control of Brucellosis in all parts of the region, there is no data report of PAT test in the screening report of brucellosis in all parts of the region. But among the four tests of 576 blood samples, the specificity of PAT test is the highest, which means that screening test can make the actual disease-free. The proportion of people correctly diagnosed as non-patients, that is, this method is less misdiagnosed. The Yoden index represents the overall ability of screening methods to identify real patients and non-patients. The bigger the index, the better the effect of screening experiment and the higher the authenticity. The Yoden index of GICA test is the largest. The test reagent selected in this paper belongs to the rapid detection kit and is an immunochromatographic technique. The authenticity of this test is the highest. Although this reagent is not widely used in Inner Mongolia, the author thinks that it is

worth trying to apply in the actual detection process through the application of this reagent. Other reagents were compared to verify the consistency and coincidence rate of GICA test.

In summary, GICA, PAT, RBT and ELISA have their own advantages and disadvantages, and each region should select screening reagents according to its actual needs.

## REFERENCE

1. Fan Mengguang, Tana, Guo Wei. Analysis of surveillance results of human brucellosis in Inner Mongolia Autonomous Region from 2010 to 2014 // *J. Disease surveillance*, - 2016, 31 (11): - P. 945-948.
2. Lin Xuguang, Full History, Li Jiayi, et al. Comparison of clinical application of four serological detection methods for brucellosis in sheep // *J. Chinese Journal of Microecology*, - 2018, 30(4): - P. 471-473.
3. Nakao M, Sako Y, Yokoyama N, *et al.* Mitochondrial genetic code in cestodes // *J. Mol Biochem Parasitol*, - 2000, 111: - P. 415-424.
4. Ministry of Health of the People's Republic of China. WS 269-2007 Diagnostic Criteria for Brucellosis // S. Beijing: China Standards Press, - 2007.
5. Swofford D.L. PAUP\*: Phylogenetic analysis using parsimony (\*and other methods) M. version 4. Sunderland: // Sinauer & Associates, - 2002, (412): - P. 52-57.
6. Zhang Haiming, Peng Cong, Liu Hua. Summary of sampling methods in veterinary epidemiological survey // *J. China Animal Quarantine*, - 2015, 32(9): - P. 55-59.
7. Liu Jia. Evaluation and standardization of experimental diagnostic methods for brucellosis // D. Beijing: China Center for Disease Control and Prevention, - 2016.
8. Zhu Mingdong, Xu Weimin, Hong Lindi. Study on rapid diagnosis of Brucellosis by dot gold immunofiltration // *J. Chinese Journal of Endemiology*, - 2006, 25 (3): - P. 326-327.
9. Advances in the Diagnostic Technology of Brucellosis // *J. Veterinary Guide*, - 2018: 15(8): - P. 71-75.
10. Zhang Qiuxia, Yunxiuling. Application and analysis of several serological detection methods for brucellosis // *J. Disease surveillance and control*, - 2017, 11(9): - P. 687-688.
11. Dong Hao, Sun Yu, Wang Xiaoying, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of Huhong plate agglutination test and Colloidal Gold Immunochromatography for brucellosis // *J. Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, - 2016, 48(3): - P. 121-122.

12. Zhao Hongjin, Tu Yiping, Shen Sufang, et al. Advances in laboratory diagnostic techniques for brucellosis // J. Animal Quarantine of China, - 2013, 30(5): - P. 82-85.
13. Weynants V., Gilson D., Cloeckaert A., et al. Characterization of a monoclonal antibody specific for Brucella smooth lipopolysaccharide and development of a competitive enzyme-linked immunosorbent assay to improve the serological diagnosis of brucellosis // J. Clin Diagn Lab Immunol, - 1996, 3(3): - P. 309-314.
14. Lieutenant Ruiping, Song Litao, Mi Jingchuan. Application of ELISA in the diagnosis of brucellosis // J. Disease surveillance, - 2011, 30(12): - P. 997-998.
15. Mi Jingchuan, Wang Li, Wei Ruiping, et al. Detection and clinical significance of serum IgG and IgM in 918 patients with brucellosis // J. Chinese Journal of Zoonosis, - 2011, 27(11): - P. 1063-1064.

UDC

© Xiaoli Cao, 2019

XIAOLI CAO

**THE RESISTANT CHARACTERISTICS OF CARBAPENEM RESISTANT  
ENTEROBACTERACEAE COLLECTED FROM 16 HOSPITALS IN NANJING, CHINA**

Nanjing Drun Tower Hospital, Nanjing University, Jiangsu, China

**Abstract.** *In this study, 97 carbapenem resistant enterobacteraceae (CRE) collected from 16 hospitals located in Nanjing were analyzed for the antimicrobial susceptibilities; resistant determinants, sequence types and plasmid replicons. High MIC50 and MIC90 were observed in the CRE except for aztreonam/avibactan, ceftazidime/avibactan, tigecycline, and colistin. KPC-2 (82.5%) and NDM-1 (14.4%) were the main carbapenemases identified, in addition, the ESBLs CTX-M-65, CTX-M-15, and SHV-11 as well as AmpC enzyme CMY and DHA-1 were found. The IncFII, IncCol, IncR replicon-types was found mainly KPC-2 producers while the IncX-replicons dominated in E. coli isolates. The four dominating MLST-types ST11, ST15 and ST268 comprised 81.8% of the KPC-2 producing K. pneumoniae. 8 distinct STs were identified among E. coli. The single NDM-5 producing K. oxytoca ST36, KPC-2 producing C. freundii ST116, NDM-1 producing C. freundii ST36 as well as IMP-4 and NDM-1 producing E. cloacae ST418, KPC-2 producing E. cloacae ST723 were also identified. The clonal expansion of ST11 KPC-2-producing K. pneumoniae between different hospitals alerts us the urgency of antimicrobial resistant surveillance to prevent dissemination of these highly transmissible and dangerous lineages.*

**Key words:** *CRE, carbapenemase; plasmid replicon; K. pneumoniae.*

**Text.** With the wide use of carbapenem antibiotics in clinical therapy, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) has dramatically increased and represents a serious public health issue [1].

It has been well known that CRE constitute a large group of bacteria with different mechanisms of resistance [2]. Among them, carbapenem resistance *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) is the main one which accounted for up to 60% followed by *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* [3]. Epidemiological studies found that carbapenemase was the main mechanism for carbapenem resistance [1], with *bla*KPC carbapenemase-encoding genes being the most prevalent one in CRKP and *bla*NDM in carbapenem resistance *Escherichia coli* [3]. Of course, carbapenem resistance caused by IMP and VIM has also been reported [4]. Recently, the co-existence of two or

more carbapenemase among one strain has been reported which alert us the importance of CRE surveillance since the carbapenemases were mainly plasmid-borne with the highly transmissible nature [5]. Additionally, the production of ESBLs and AmpC enzymes in combination with decreased permeability by the mutations in outer membrane proteins OmpK35 and OmpK36 as well as the over-expression of efflux pumps play roles in the carbapenem resistance [6, 7].

It is noteworthy that the infection of CRE was closely associated with high mortality because of the limited antimicrobial use [5]. Up to date, tigecycline, colistin, ceftazidime / avibactam and Aztreonam / avibactam has been recommended for the treatment of CRE. However, Data on these CRE were still limited.

Although CRE has been frequently reported in China [8, 9], however, most of the CRE analyzed were collected from Third Class A General Hospital, and the information on the CRE isolates collected from specialized hospitals, children's hospital and level II hospitals were less. Furthermore, information on the non-*K. pneumoniae* CRE were less available owing to globally disseminated *K. pneumoniae*.

In this study, CRE collected from 16 hospitals with specialized hospitals, Children's hospital and level II hospitals being included were analyzed for antimicrobial susceptibilities, resistant determinants, sequence types as well as plasmid replicons to investigate the resistant characteristics of the CRE.

## **Materials and methods.**

### **1. Strains collection.**

Totally, 97 CRE were collected from 19 hospitals in Nanjing. The hospitals are: Nanjing Drum Tower Hospital (n=20), Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (n=13), Nanjing Maternal and Child Health Hospital (n=2), Jiangning Branch of Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University (n=1), Nanjing Meishan Hospital (n=3), Nanjing Liuhe Hospital (n=3), Nanjing First Hospital (n=5), Nanjing jinyu Hospital (n=4), Nanjing Brain Hospital (n=7), Nanjing Lishui Hospital (n=1), Nanjing Dachang Hospital (n=9), Nanjing Thoracic Hospital (n=7), Nanjing Children's Hospital (n=6), Nanjing Traditional Chinese Medicine Hospital (n=4), Gaochun People's Hospital (n=2), Nanjing Mingji Hospital 1 (n=8), Jiangbei People's Hospital (n=2). All strains were confirmed by VITEK 2.0 (bioMérieux, Firenze, Italy) or ATB 32E. Among them, 77 were *klebsiella pneumoniae*; 11 were *Escherichia coli*, 2 were *Klebsiella oxytoca*, 1 were *Serratia marcescens*, 4 *citrobacter freundii*, 2 *enterobacteriaceae cloacae*.

### **2. MIC determination.**

25 antimicrobial agents, including ertapenem, imipenem, meropenem, cefepime, ceftazidime, cefotaxime, cefuroxim, cefazolin, cefmetazole, piperacillin/tazobactam, amikacin, gentamicin, funantuoysin, trimethoprim and sulphame-thoxazole, aztreonam, piperacillin, ciprofloxacin, levofloxacin, aztreonam/avibactan, ceftazidime/avibactan, tigecycline, and colistin were used to test the susceptibilities of the CRE by micro-broth dilution method; the susceptibility of fosfomycin and minocycline was determined by K-B method. The results were interpreted according to the guideline of CLSI 2019. *Escherichi coli* ATCC25922 was used as the quality control. Carbapenem resistance was defined as a minimum inhibitory concentration (MIC) of  $\geq 2$  mg/L for ertapenem or a MIC of  $\geq 4$  mg/L for imipenem or meropenem.

### 3. MLST.

The sequence types of the CRE were determined by multi-locus sequence typing (MLST). 7 housekeeping genes including *gapA*, *infB*, *mdh*, *pgi*, *phoE*, *rpoB*, and *tonB* were amplified and sequenced according to Yang et al[10]. Alleles and sequence types (STs) were assigned by using the MLST database ([www.pasteur.fr/mlst/Kpneumoniae.html](http://www.pasteur.fr/mlst/Kpneumoniae.html)).

### 4. Resistant determinants.

DNA templates were prepared by the boiling method. All the xx strains were detected for carbapenemase encoding genes (*bla*<sub>KPC</sub>, *bla*<sub>IMI</sub>, *bla*<sub>SME</sub>, *bla*<sub>GES</sub>, *bla*<sub>VIM</sub>, *bla*<sub>IMP</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>GIM</sub>), PMQRs (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *aac (6')-Ib-cr*, and *qepA*), *bla*ESBLs (*bla*<sub>CTX</sub>, *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>), 16S-RMTases (*armA*, *npmA*, *rmtA*, *rmtB*, *rmtC*, *rmtD*, and *rmtE*) by PCR and DNA sequencing according to the protocols as previously described [11]. The purified PCR products sent to the Majorbio Company (Shanghai, China) for sequencing. Sequences were analyzed by using the Chromas-Pro application and BLAST ([www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST)), and the subtypes of  $\beta$ -lactamase genes were confirmed by referring to the Lahey system ([www.lahey.org/studies/](http://www.lahey.org/studies/)).

### 5. PCR-based replicon typing.

In order to the determine the distribution of the Main plasmid incompatibility groups among the CRE. Plasmid replicons including F, FIA, FIB, FIC, HI1, HI2, I1-Ic, L/M, N, P, W, T, A/C, K, B/O, X, Y, and FII were determined using the PCR-based replicon typing (PBRT) scheme as described by Carattoli [12].

### 6. Statistical analysis.

SPSS software (20.0) was used to analyze the assoction between antimicrobial resistant determinants and plasmid replicons.  $P < 0.05$  was considered that the difference was significant.

## Results.

### 1. MIC determination.



All the 97 CRE strains showed 100% resistant rates to  $\beta$ -lactams including imipenem, meropenem, ertapenem, cefepime, ceftazidime, cefotaxime, cefuroxime, ceftazolin, piperacillin and aztreonam; These strains displayed 60.3% to amikacin, 77.7% to gentamycin, 52.4% to trimethoprim-sulfamethoxazole, 96.8% to ciprofloxacin, 92.1% to levofloxacin and 52.4% to fosfomycin. The minimum inhibitory concentration (MIC) 50 and 90 were shown in Table 1. All the 97 strains showed 100% susceptibilities to tigecycline and polymyxin B, 98.4% to aztreonam/avibatam and ceftazidime/avibatam.

## 2. Prevalence of resistant determinants.

The prevalence of resistant determinants were shown in Table 2. On the whole, 80 *bla*KPC-2, 14 *bla*NDM and 2 *bla*IMP-2 were detected among the 97 CRE, in addition, 71 CTX-variants, 56 SHV-variants, 65 *Oqx*AB, 54 *Qnr*-variants, 49 *Rmt*B as well as 38 *Fos*A3 were also found. Among 77 CRKP strains, 69 *bla*KPC-2, 6 *bla*CTX-M variants including *bla*CTX-M-65 (n=33), *bla*CTX-M-15 (n=16), *bla*CTX-M-14 (n=4), *bla*CTX-M-3 (n=2), *bla*CTX-M-24 (n=2), *bla*CTX-M-55 (n=2) being identified; 10 *bla*SHV variants were as follows: *bla*SHV-11 (n=18), *bla*SHV-12 (n=7), *bla*SHV-28 (n=7), *bla*SHV-182 (n=6), *bla*SHV-13 (n=3), *bla*SHV-1 (n=2), *bla*SHV-67 (n=1), *bla*SHV-36 (n=1), *bla*SHV-172 (n=1), *bla*SHV-15 (n=1). The other genes identified included *bla*DHA-1 (n=6), *bla*TEM-1B (n=50), *bla*LEN12 (n=22), *bla*OXA-1 (n=8) and *bla*OXA-1 (n=10), *rmt*B (n=30), *aac*(6')*Ib-cr* (n=11), *oqx*AB (n=50), *qnr*S1 (n=23), *qnr*B4 (n=7). Additionally, 74 (96.1%) out of 77 CRKP strains carried *fos*A genes, among them, 27(34.4%) ones co-carried *fos*A and *fos*A3 (n=27), 3 *fos*A5 were also found. Among the 10 *E. coli*, There were 7 *bla*KPC-2 and 6 *bla*NDM, and two strains were found to co-carry *bla*KPC-2 and *bla*NDM.

## 3. Sequence types of the CRE.

Among the *K. pneumoniae* isolates, 7 sequence types were identified with ST11 (n=44) being the main STs followed by ST15 (n=11) and ST268 (n=8). The other STs included ST942 (n=3), ST48 (n=2), ST290 (n=2), ST1779 (n=1), ST23 (n=1), ST65 (n=1), ST86 (n=2), ST893 (n=1); There were 8 STs in CREC which were ST410 (n=3), ST3489 (n=1), ST156 (n=1), ST683 (n=1), ST297 (n=1), ST167 (n=1), and ST361 (n=1), in addition, 3 strains can not be assigned to specific STs. The STs of 4 *C. freundii* strains were as follows: ST116 (n=2), ST248 (n=1) and ST36 (n=1). The STs of the *K. oxytoca* strains were ST105 and ST36 respectively. And the *enterobacteriaceae cloacae* were ST418 and ST723.

## 4. Plasmid replicons.

On the whole, 12 plasmid replicons including IncFII (n=74), Col (n=62), IncR (n=64), IncFIB (n=44), IncFIA (n=9), IncFIC (n=2), IncH11 (n=13), IncH12 (n=3), IncA/C (n=5), IncX (n=15),

IncN (n=1) and IncI1 (n=1) were detected. Multiple plasmid replicons were simultaneously found among most of the CRE with the IncFII, Col and IncR (n=53) being the most common combination of replicons mainly found in CRKP. Eight plasmid replicons were detected among *K. pneumoniae* with IncFII (n=67), Col (n=60) and IncR (n=59) being the most prevalent replicons followed by IncFIB (n=34), IncFIA (n=7), IncHI1B (n=6), IncA/C (n=2) and IncX3 (n=2). IncX (n=10) and IncFIB (n=7) was the most prevalent one in CREC although 9 replicons were found. Multiple plasmid replicons were simultaneously found among most of the CRE with the IncFII, Col and IncR (n=53) being the most common combination of replicons.

### **Discussion.**

In this study, we provided data on the resistant characteristics of CRE collected from specialized hospitals, children's hospital and level II hospitals.

The high resistance of CRKP analyzed in our study towards the commonly used antimicrobial agents was in accordance with previous report [13], indicating the urgency of new drug development. Albeit the high susceptibilities were displayed towards tigecycline, polymyxin B, ceftazidime/avibatam, and aztreonam/avibatam, resistance to aztreonam/avibatam and ceftazidime/avibatam has emerged which has been found to be caused by the mutations in the carbapenamase KPC and NDM [14], suggesting a rapid resistance development of *K. pneumoniae*. No carbapenamase were detected among the 6 CRE strains, whereas the production of ESBLs variants and AmpC enzymes in our study in combination of efflux or the decreased permeability may play a role in the carbapenam resistance.

The high prevalence of *bla*KPC-2 and many other resistance related genes such *bla*ESBLs, plasmid mediated quinolone resistance genes (PMQRs), as well as 16S rRNA methyltransferase (16S-RMTase) among the CRKP was consistent with our previous reports [8], indicating *K. pneumoniae* isolates are the main host for multiple resistance plasmids. Additionally, we found a high prevalence of *bla*CTX-M-65, which has been previously reported in *K. pneumoniae* [15]. Note worthily, *bla*CTX-M-45 belonging to cluster 9 used to be identified by An algorithm [16], However, this is the first time that we identified this gene in clinical *K. pneumoniae* isolate. Furthermore, as far as we know that the *bla*CTX-M-139, *bla*SHV-182 and *bla*SHV-67 genes identified in our study has never been reported previously. Notably, the resistance to fosfomycin and the wide distribution of *fosA* and *fosA3* among these strains indicated fosfomycin should be cautiously used for the CRKP strains since plasmid genetically carrying a combination of the *fosA3* and *bla*KPC-2 genes could accelerate the spread of antibiotic resistance [17].

The clonal expansion of ST11 for the KPC-2 producing *K. pneumoniae* was in accordance with the previous report indicating the ST11 was the dominating epidemic clone. Albeit the KPC-2

producing *E. coli* ST410 has been reported, As far as we know that the NDM-5 and KPC-2 co-producing *E. coli* ST167, NDM-5 producing *K. oxytoca* ST36, KPC-2 producing *C. freundii* ST116, NDM-1 producing *C. freundii* ST36 as well as IMP-4 and NDM-1 producing *E. cloacae* ST418, and KPC-2 producing *E. cloacae* ST723 identified in our study have not been reported previously.

Plasmids are extra-chromosomal DNA elements that often contain genes which confer fitness to specific extracellular stressors. And plasmids contained carbapenemases is a core factor in the rapid spread of CRE. Among the highly distributed plasmid replicons [18], IncFII-type plasmids were the most common background for carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. IncX is a narrow-spectrum plasmid which was mainly found in *Enterobacteriaceae* isolates harboring *bla*NDM-1, indicating a possible role in global dissemination of *bla*NDM-1.

In summary, we found that KPC-2 and NDM were the main carbapenemase for carbapenem resistance with other multiple resistant determinant being simultaneously prevalent. IncFII, IncR, IncCol and IncFIB were the major plasmid replicons which were closely associated with the carbapenem resistance. The spread of ST11 KPC-2-producing *K. pneumoniae* between different hospitals alerts us the urgency of antimicrobial resistant surveillance to prevent dissemination of these highly transmissible and dangerous lineages.

## REFERENCES

1. Zhang Y, Wang Q, Yin Y, Chen H, Jin L, Gu B, et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Report from the China CRE Network. // Antimicrobial agents and chemotherapy. - 2018; - 62.
2. Cerqueira GC, Earl AM, Ernst CM, Grad YH. Multi-institute analysis of carbapenem resistance reveals remarkable diversity, unexplained mechanisms, and limited clonal outbreaks. - 2017; 114: - P. 1135-1140.
3. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. // The Journal of infectious diseases. - 2017; 215: - S. 28-36.
4. Cao XL, Cheng L, Zhang ZF, Ning MZ, Zhou WQ, Zhang K, et al. Survey of Clinical Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacter cloacae Isolates in a Chinese Tertiary Hospital, 2012-2014. // Microbial drug resistance (Larchmont, NY). - 2017; 23: - P. 83-89.
5. Guducuoglu H, Gursoy NC, Yakupogullari Y, Parlak M, Karasin G, Sunnetcioglu M, et al. Hospital Outbreak of a Colistin-Resistant, NDM-1- and OXA-48-Producing *Klebsiella pneumoniae*: High Mortality from Pandrug Resistance. // Microbial drug resistance (Larchmont, NY). - 2018; 24: - P. 966-972.

6. Hamzaoui Z, Ocampo-Sosa A, Maamar E, Fernandez Martinez M, Ferjani S, Hammami S, et al. An Outbreak of NDM-1-Producing *Klebsiella pneumoniae*, Associated with OmpK35 and OmpK36 Porin Loss in Tunisia. // *Microbial drug resistance* (Larchmont, NY). - 2018.
7. Tsai YK, Fung CP, Lin JC, Chen JH, Chang FY, Chen TL, et al. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. - 2011; 55: - P. 1485-1493.
8. Cheng L, Cao XL, Zhang ZF, Ning MZ, Xu XJ, Zhou W, et al. Clonal dissemination of KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 clone with high prevalence of *oqxAB* and *rmtB* in a tertiary hospital in China: results from a 3-year period. // *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. - 2016; 15: - P. 1.
9. Zhang R, Liu L, Zhou H, Chan EW, Li J, Fang Y, et al. Nationwide Surveillance of Clinical Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Strains in China. // *EBioMedicine*. - 2017; 19: - P. 98-106.
10. Yang J, Ye L, Guo L, Zhao Q, Chen R, Luo Y, et al. A nosocomial outbreak of KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: dissemination of ST11 and emergence of ST37, ST392 and ST395. // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. - 2013; 19: - E. 509-515.
11. Cao X, Xu X, Zhang Z, Shen H, Chen J, Zhang K. Molecular characterization of clinical multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. // *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. - 2014; 13: - P. 16.
12. Maida CM, Bonura C, Geraci DM, Graziano G, Carattoli A, Rizzo A, et al. Outbreak of ST395 KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* in a Neonatal Intensive Care Unit in Palermo, Italy. // *Infection control and hospital epidemiology*. - 2018; 39: - P. 496-498.
13. Wang Q, Wang X, Wang J, Ouyang P, Jin C, Wang R, et al. Phenotypic and Genotypic Characterization of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Data From a Longitudinal Large-scale CRE Study in China (2012-2016). // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. - 2018; 67: - S. 196-205.
14. Hemarajata P, Humphries RM. Ceftazidime/avibactam resistance associated with L169P mutation in the omega loop of KPC-2. // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. - 2019.
15. Yu F, Hu L, Zhong Q, Hang Y, Liu Y, Hu X, et al. Dissemination of *Klebsiella pneumoniae* ST11 isolates with carbapenem resistance in integrated and emergency intensive care units in a Chinese tertiary hospital. // *Journal of medical*

microbiology. - 2019.

16. Priamchuk SD, Fursova NK, Anisimova VA, Kovalev Iu N, Abaev IV, Kuzhel'naia EN, et al. An algorithm for identification of CTX-M-type beta-lactamase genes using restriction fragment length polymorphism analysis of PCR-product. // Molekuliarnaia genetika, mikrobiologiya i virusologiya. - 2011; - P. 7-13.

17. Chen J, Wang D, Ding Y, Zhang L, Li X. Molecular Epidemiology of Plasmid-Mediated Fosfomicin Resistance Gene Determinants in *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in China. // Microbial drug resistance (Larchmont, NY). - 2019; 25: - P. 251-257.

18. Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. // Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. - 2016; 29: - P. 30-46.

## СВЕДЕНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала руководствуется положениями "Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы".

Статья должна быть представлена в редакцию (на адрес электронной почты: [vestnikbgmu@gmail.com](mailto:vestnikbgmu@gmail.com)) в электронном виде в документе winword любой версии.

Оригинальные статьи должны быть построены по традиционному принципу для мировой научной периодики и структурированы по плану: актуальность, цель работы, материалы и методы, результаты и обсуждение, завершаться выводами.

Титульная страница должна содержать: УДК статьи, инициалы и фамилию автора (авторов), название статьи. Название организации представившей статью для публикации на русском и английском языках. Дополнительно отдельно необходимо представить фамилию, имя, отчество (полностью) авторов, с указанием должности, ученой степени, звания, места работы и адреса организации. Обязательно необходимо указать автора (фамилия, имя, отчество) ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

Краткое резюме на русском языке отражающее основную цель исследования и его результат, ключевые слова (не более пяти)

На английском языке: название статьи, инициалы и фамилии авторов, название организации, резюме и ключевые слова.

Текст статьи, напечатанным шрифтом Times New Roman, 12 кеглем, через 1,5 интервала, поля 2,0 без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, рисунки, литературу и аннотацию до 15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы.

Текст статьи, все приведенные цитаты должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам. Цитируемая литература приводится в конце статьи на отдельном листе. Список литературы печатается в алфавитном порядке, сначала - русские, затем зарубежные авторы, согласно ГОСТ Р 7.0.5-2008. В тексте ссылки даются в квадратных скобках (если ссылка на несколько источников - то через запятую без пробелов) в соответствии с номером в списке литературы.

Следует использовать только общепринятые сокращения. Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровать при первом упоминании его в тексте. Не требуется расшифровки стандартных единиц измерения и символов.

Таблицы должны иметь порядковый номер расположенный в правом верхнем углу, название таблицы. Рекомендуется представлять наглядные, компактные таблицы. Все числа в таблицах должны быть выверены и соответствовать числам в статье.

При использовании результатов статистического анализа данных обязательным условием является указанием использованного программного пакета и его версии, названий статистических методов, приведение описательных методов статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

Единицы измерения физических величин должны представляться в единицах Международной метрической системы единиц- СИ.

Рисунки и диаграммы должны представляться отдельными графическими файлами в форматах bmp, jpg, tiff с указанием названия рисунка/диаграммы, его порядковым номером с разрешением не менее 300 dpi. В статье необходимо указывать место положения рисунка/диаграммы.

Все статьи, поступающие в редакцию проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Очередность публикаций устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция оставляет за собой право сокращать, редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменения названия 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 считается день поступления окончательного текста.

Публикация статей в журнале бесплатная.

Направление в редакцию статей, которые уже посланы в другие журналы или напечатаны в них, не допускается.

Номера выходят по мере накопления статей, планируемая частота выхода - 6 номеров в год.