



Вестник

Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание

ISSN 2309-7183



№3, 2016

vestnikbgmu.ru

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

Вестник Башкирского государственного медицинского университета

сетевое издание

№3, 2016 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор: 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. РАМН, 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.

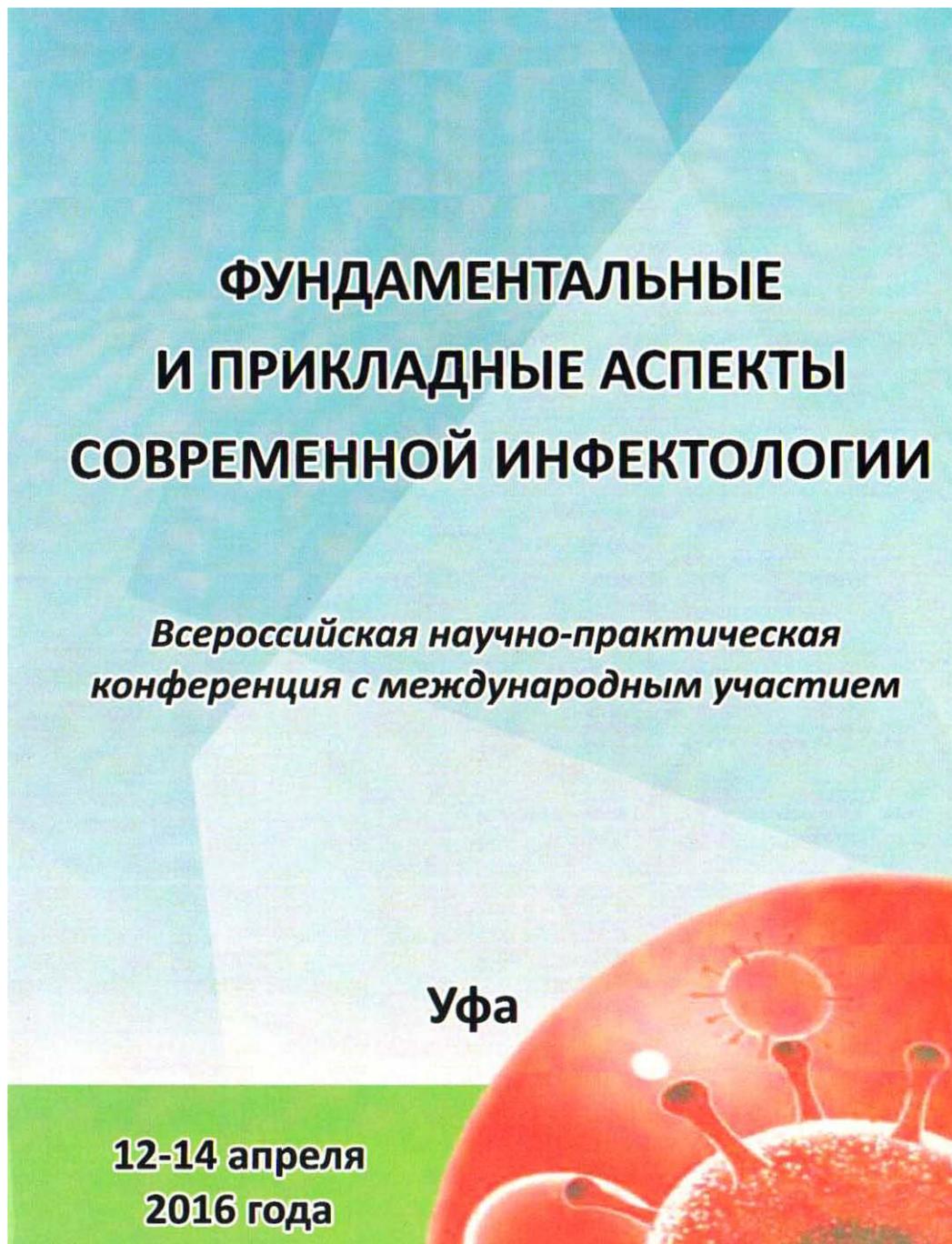
художественный редактор – доц. Захарченко В.Д.

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.



В данный номер «Вестника БГМУ» вошли статьи победителей конкурса научно-исследовательских работ, проводимого в рамках **Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии»**, получившей финансовую поддержку **ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований»**, проект №16-04-20105

ответственный редактор – д.м.н., проф. Г.М. Хасанова

ОГЛАВЛЕНИЕ

А.С. ДМИТРИЕВ, Г.М. ХАСАНОВА, Д.А. ВАЛИШИН, А.Н. ХАСАНОВА	5
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЦИСТАТИНА С ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ	
Д.Н. ДУБРОВСКАЯ, Р.Т. МУРЗАБАЕВА, А.Р. МАВЗЮТОВ	11
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ, СОПРОВОЖДАВШИХСЯ ВЫДЕЛЕНИЕМ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ	
Л.И. ИСЛАМУРАТОВА, Н.Ф. ГАЛИМЗЯНОВА	17
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	
А.Р. ИШУХАМЕТОВА, Г.Ш. СИРАЗЕТДИНОВА	22
СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА	
Л.Г. КРАВЧЕНКО, А.В. ЗУБАРЕНКО, Т.В. СТОЕВА, А.К. КОПЕЙКА, Н.Г. ЛОТЫШ, Л.И. КОВАЛЬ, Е.В. ПАВЛЕНКО.....	26
АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ	
Ф.Г. КУТЛУГУЖИНА, Э.Ю. ЕФИМОВА, Р.Т. МУРЗАБАЕВА	32
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ДВУХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ	
А.Р. МАВЗЮТОВ, А.И. КОБЯКОВ, Т.В. КАЙДАНЕК, Ю.М. НИКАНОРОВ, Р.Р. ФАТТАХОВА	38
ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ САНИТАРНО-ПАЗАРИТОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ	
В.А. МАРТЫНОВ, Л.Г. ЖДАНОВИЧ, Е.А. КАРАСЕВА, К.А. АГЕЕВА	46
МОНИТОРИНГ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С	
О.А. ПЛОТНИКОВА, А.Р. МАВЗЮТОВ	51
НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИОЗЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ	

Г.М. ХАСАНОВА, Д.А. ВАЛИШИН, А.Н. ХАСАНОВА	57
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ	
Д.Х. ХУНАФИНА, А.Н. БУРГАНОВА, Л.Р. ШАЙХУЛЛИНА, А.Т. ГАЛИЕВА, Р.З. ГУМЕРОВА.....	67
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ	
Д.И. ЧУМАЧЕНКО, Т.А. ЧУМАЧЕНКО.....	71
МОДЕЛЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЗАБОЛЕВАНИЙ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПУТЯМИ ПЕРЕДАЧИ И ЕЕ ОЦЕНКА	
СВЕДЕНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ.....	78

УДК 616-036.11

© А.С. Дмитриев, Г.М. Хасанова, Д.А. Валишин, А.Н. Хасанова, 2016

А.С. ДМИТРИЕВ, Г.М. ХАСАНОВА, Д.А. ВАЛИШИН, А.Н. ХАСАНОВА
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЦИСТАТИНА С ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Минздрава России, г. Уфа, Россия

Резюме. *Цель исследования:* изучение диагностической ценности цистатина С в прогнозировании тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Материалы и методы исследования. Определении концентрации цистатина С в сыворотке крови проведено у 105 больных ГЛПС (50 пациентов со среднетяжелой и 55 с тяжелой формами заболевания), в возрасте 18-49 лет. Из исследования исключались пациенты, имеющие хронические заболевания почек, эндокринной и сердечно-сосудистой системы. Контрольная группа состояла из 25 практически здоровых лиц соответствующего возраста. Для определения цистатина С в сыворотки крови использовали коммерческие тест-системы Human Cystatin C ELISA производства фирмы BioVendor. Набор Human Cystatin C ELISA основан на «сэндвич» методе иммуноферментного анализа и предназначен для количественного определения цистатина С в человеческой сыворотке.

Результаты исследования: При среднетяжелой форме ГЛПС уровень цистатина С повышался относительно группы контроля лишь в олиурическом периоде, тогда как, в лихорадку и полиурию статистически значимых различий с показателями группы контроля выявить не удалось. При тяжелой форме заболевания выявлены достоверные различия концентрации сывороточного цистатина С относительно группы контроля начиная с лихорадочного периода, достигающее максимальных значений в разгар болезни, и снижающееся в периоде полиурии. При тяжелой форме ГЛПС в лихорадочном периоде уровень цистатина С в сыворотке крови статистически значимо выше, чем при среднетяжелой форме заболевания. Высокий уровень цистатина С в сыворотке крови больных в лихорадочном периоде ГЛПС может являться прогностическим показателем тяжелой формы заболевания с развитием острой почечной недостаточности.

Ключевые слова: сывороточный цистатин С, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

A.S DMITRIJEV, G.M. KHASANOVA, D.A. VALISHIN, A.N. KHASANOVA
FORECASTING MODEL OF SERUM CYSTATINS C CONCENTRATION IN THE
DEVELOPING OF SEVERE FORM OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL
SYNDROM

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract. *Aim: to study forecasting model of serum cystatins C concentration in the developing of severe form of hemorrhagic fever with renal syndrom.*

Proceedings: 105 patients suffered from HFRS (among them 50 patients with moderate form of HFRS and 55 patients with severe form of HFRS) aged from 18-49 have been taken to define cystatins C concentration in their blood serum. Patients suffered from chronic kidney, endocrine system and heart diseases didn't participate in the given checkup. The control group was presented by 25 apparently healthy people. To define cystatins C concentration in blood serum market image test system Human Cystatin C ELISA produced by BioVendor firm was used. Human Cystatin C ELISA set is based on enzymoimmonoassay sandwich method and used to define quantitation of cystatins C concentration in human blood serum.

Outcomings: In case of moderate form of HFRS cystatins C concentration was higher than in a control group only in oliguric period whereas in fever and polyuria periods no statistically significant deference amongn the two groups was found. In case of severe forms of HFRS cystatins C concentration was statistically different in comparison with the control group starting with its fever period, reaching its peak at the height of the disease and declined in the polyuria period. In severe forms of HFRS cystatins C concentration in blood serum during fever period was statistically higher than in cases of moderate form of HFRS. High level of cystatins C concentration can be a forecasting model of severe forms accompanied by acute renal syndrome.

Keywords: *serum cystatins C, hemorrhagic fever with renal syndrom.*

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острая хантавирусная природно-очаговая инфекционная болезнь, занимающая ведущее место среди природно-очаговых болезней человека. Актуальность проблемы обусловлена тяжелым течением заболевания с вовлечением в патологический процесс практически всех систем организма и развитием серьезных осложнений [1-6]. Особого внимания заслуживает развитие острой почечной недостаточности (ОПН) у больных с тяжелой формой ГЛПС. Ранняя диагностика и соответствующая коррекция данного осложнения является основным моментом в снижении летальности от заболевания. Одним из маркеров почечной

дисфункции является цистатин С. Элиминация цистатина С из циркуляции осуществляется только посредством клубочковой фильтрации [8].

По данным научной литературы концентрация цистатина С в сыворотке крови может являться прогностическим показателем вероятности развития ОПН у пациентов, находящихся в критическом состоянии [7, 9].

Целью нашего исследования, явилось изучение прогностической значимости цистатина С в развитии тяжелой формы ГЛПС.

Задачи исследования: изучить концентрацию цистатина С в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от периода и тяжести заболевания.

Материалы и методы исследования.

Определении концентрации цистатина С в сыворотке крови проведено у 105 больных ГЛПС (50 пациентов со среднетяжелой и 55 с тяжелой формами заболевания), в возрасте 18-49 лет. Из исследования исключались пациенты, имеющие хронические заболевания почек, эндокринной и сердечно-сосудистой системы. Контрольная группа состояла из 25 практически здоровых лиц соответствующего возраста.

Все манипуляции проводились в соответствии с положениями Хельсинской Декларации по вопросам медицинской этики.

Для определения цистатина С в сыворотке крови использовали коммерческие тест-системы Human Cystatin C ELISA производства фирмы BioVendor. Набор Human Cystatin C ELISA основан на «сэндвич» методе иммуноферментного анализа и предназначен для количественного определения цистатина С в человеческой сыворотке, плазме, моче, спинномозговой жидкости и культуральной среде. Лунки микропланшета покрыты поликлональными специфическими антителами к цистатину С человека.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием статистических программ Statistica 7.0 for Windows. Среднее значение (M) и ошибку среднего значения (m) вычисляли в Microsoft Excel. Степень взаимосвязи между признаками оценивали методом корреляционного анализа по Спирмену, путём вычисления коэффициента корреляции (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение.

Данные, полученные при изучении цистатина С в сыворотке крови больных ГЛПС представлены в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация цистатина С в сыворотке крови больных ГЛПС в зависимости от периода и степени тяжести заболевания (нг/мл)

Контрольная группа	Лихорадочный период		Олигурический период		Полиурический период	
	Средн.	Тяжел.	Средн.	Тяжел.	Средн.	Тяжел.
1529,2 ±254,3	1533,7 ±158,5	2279,3* ±239,2	2798,3* ±266,5	2845,7* ±237,8	1471,5 ±190,1	2406,6* ±214,5
	P _{сред-тяж} <0,05		P _{сред-тяж} >0,05		P _{сред-тяж} <0,05	

* достоверность при сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе $p < 0,05$.

Исследования показали, что в лихорадочном периоде заболевания отмечается достоверное увеличение концентрации цистатина С по сравнению с контрольной группой, только при тяжелой форме ГЛПС (2279,3±239,2 нг/мл и 1529,2±254,3 нг/мл соответственно). В олигурическом периоде уровень цистатина С был достоверно выше чем в контрольной группе при тяжелой и среднетяжелой форме заболевания ($p < 0,05$). В полиурическом периоде концентрация цистатина С статистически достоверно была выше контрольной группы только при тяжелой форме ГЛПС (2845,7±237,8 нг/мл и 1529,2±254,3 нг/мл соответственно).

То есть, при среднетяжелой степени тяжести уровень цистатина С повышался относительно группы контроля лишь в олиурическом периоде, тогда как, в лихорадку и полиурию статистически значимых различий с показателями группы контроля выявить не удалось. При тяжелой форме заболевания выявлены достоверные различия концентрации сывороточного цистатина С относительно группы контроля начиная с лихорадочного периода, достигающее максимальных значений в разгар болезни, и снижающееся в периоде полиурии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при среднетяжелом течении заболевания клубочковая фильтрация снижается лишь в олигурическом периоде, что подтверждает наличие прямой корреляционной связи средней силы между концентрацией сывороточных цистатина С и креатинина ($r=0,62$; $p=0,0025$). В фазу полиурии фильтрационная функция почечных клубочков восстанавливается, сопровождаясь снижением уровня креатинина и цистатина С в сыворотке крови.

Увеличение содержания сывороточного цистатина С уже в начальном периоде тяжелой формы ГЛПС, а также наличие сильной прямой корреляционной связи между его уровнем и уровнем креатинина ($r=0,72$; $p=0,018$) свидетельствуя о начале снижения

клубочковой фильтрации в ранние сроки данной формы заболевания. Максимальное снижение клубочковой фильтрации происходит в олигурический период ГЛПС и лабораторно проявляется пиковыми значениями концентрации цистатина С и креатинина в сыворотке крови. Однако, корреляционная связь средней силы между этими показателями при тяжелой форме заболевания отрицательная ($r=-0,5$; $p=0,048$), то есть, чем выше уровень креатинина, тем ниже концентрация цистатина С в сыворотке крови. К тому же, статистически значимой разницы между уровнями цистатина С у пациентов среднетяжелой и тяжелой степеней тяжести ГЛПС не выявлены. Данный факт можно объяснить тем, что в олигурический период ГЛПС на концентрацию сывороточного цистатина С, помимо снижения клубочковой фильтрации, может влиять его расхождение на ингибирование избытка цистеиновых протеаз, возникающего вследствие массивного цитолиза клеток. Таким образом, чем тяжелее протекает заболевание, тем интенсивнее происходит некробиоз клеток, и тем больше происходит потребление цистатина С на нейтрализацию цистеиновых протеаз, выделившихся при цитолизе, что и приводит к снижению его уровня в сыворотке крови. По-видимому, при среднетяжелой форме ГЛПС разрушение клеток носит не столь обширный характер, чем при тяжелом течении болезни. Сохраняющийся высокий уровень цистатина С в сыворотке крови при тяжелой форме заболевания в полиурический период, вероятнее всего, говорит о его постепенной элиминации из циркуляции.

Выводы.

1. При тяжелой форме ГЛПС в лихорадочном периоде уровень цистатина С в сыворотке крови статистически значимо выше, чем при среднетяжелой форме заболевания.
2. Высокий уровень цистатина С в сыворотке крови больных в лихорадочном периоде ГЛПС может являться прогностическим показателем тяжелой формы заболевания с развитием острой почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клочков И.Н., Мартынов В.А. Абдоминальный синдром и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, лептоспирозом и туляремией // Дальневосточный журнал инфекционной патологии – 2008. – №12. – С. 225-226.
2. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З. Интоксикационный синдром и его патогенетическое значение при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Научный альманах – 2015. – №1 (3). - С. 110–114.

3. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т. 12., №1. – С. 57-59.
4. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе // Вестник Башкирского университета – 2007. – Т.12., №4. – С. 45-47.
5. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъема заболеваемости в республике Башкортостан // Международный академический вестник – 2015. – №1(7). – С. 148-150.
6. Хасанова Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дис...докт. мед. наук. – 2012. - 321 с.
7. Ahlstrom A., Tallgren M., Peltonen S., Pettila V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. // Clin Nephrol - 2004; - 62(5): - P. 344-350.
8. Galteau M.M. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values / M.M. Galteau, M. Guyon, R. Gueguen et al. // Clin. Chem. Lab. Med. - 2001. - Vol. 39. – P. 850–857.
9. Herget-Rosental S., Marggraf G., Husing J. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. // Kidney Int - 2004; - 66(3): – P. 1115-1122.

Сведения об авторах

Дмитриев Александр Сергеевич - кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ РБ ИКБ №4; Башкортостан, 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37; тел: (347) 250-36-49,

Хасанова Гузель Миргасимовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета; Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, E-mail: nail_ufa1964@mail.ru

Валишин Дамир Асхатович - профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета, Главный инфекционист МЗРБ; Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
Тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, E-mail: damirval@yandex.ru

Хасанова Алия Наилевна - студентка 5 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета; Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
Тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, E-mail: nail_ufa1964@mail.ru

УДК 616-036.11

© Д.Н. Дубровская, Р.Т. Мурзабаева, А.Р. Мавзютов, 2016

Д.Н. ДУБРОВСКАЯ, Р.Т. МУРЗАБАЕВА, А.Р. МАВЗЮТОВ
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ
ИНФЕКЦИЙ, СОПРОВОЖДАВШИХСЯ ВЫДЕЛЕНИЕМ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ
ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
Минздрава России, г. Уфа, Россия

Резюме. Под наблюдением находилось 180 пациентов в возрасте от 25 до 50 лет с острыми кишечными инфекциями (ОКИ), ассоциированными условно – патогенными энтеробактериями (УПЭ), от которых выделены *Proteus mirabilis* и *vulgaris* в 40 (22,2%), *Klebsiella pneumoniae* в 112 (62,2%) и *E. coli*. (O₁₄₄) в 28 (15,6%) случаях. Исследуемые больные по степени тяжести заболевания распределились следующим образом: легкая форма у 45 (25,0%), среднетяжелая - у 120 (66,7%) и тяжелая - у 15 (8,3%) пациентов.

При сравнительном анализе частоты и продолжительности основных клинических симптомов ОКИ, вызванных УПЭ, в каждой из трех групп пациентов по этиологическому признаку (эшерихиозы, клебсиеллезы и протеозы) в зависимости от степени тяжести болезни выявлены статистически значимые различия. Как симптомы интоксикации, так и поражения желудочно-кишечного тракта и обезвоживания у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания имели статистически значимо большую длительность.

При сопоставлении частоты и продолжительности клинических синдромов ОКИ, ассоциированных клебсиеллами, протеем, эшерихиями, при одинаковой степени тяжести болезни (легкой, средней степени и тяжелой) статистически значимых различий не выявлено, что позволило объединить исследуемых больных в группы по степени тяжести заболевания без учета вида возбудителя. Проведенный сравнительный анализ основных клинических проявлений ОКИ, вызванных УПЭ, различной степени тяжести без учета вида возбудителя, выявил прямую зависимость выраженности клинических симптомов от степени тяжести заболевания.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, клиника, условно-патогенные энтеробактерии.

D.N. DUBROVSKAYA, R.T. MURZABAEVA, A.R. MAVZYUTOV
CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERES OF ACUTE INTESTINAL
INFECTIONS WHICH ACCOMPANIED BY THE RELEASE OF CONDITIONALLY
PATHOGENIC ENTEROBACTERIA

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract. *Under supervision there were 180 patients of the age of 25 till 50 years old with acute intestinal infections (AII) associated with conditionally pathogenic enterobacteria (CPE), from which allocated Proteus mirabilis and vulgaris in 40 cases (22.2%), Klebsiella pneumoniae in 112 cases (62.2%), and E. coli. (O144) in 28 (15.6%). Examined patients, depending on the severity of the disease were divided: mild form in 45 patients (25.0%), mid form in 120 patients (66.7%) and severe form in 15 (8.3%).*

Comparative analysis of the frequency and duration of the main clinical symptoms of AII caused by CPE were found statistically significant differences in each of the three groups of patients according to etiological characteristic (ehsherihioza, klebsiellas, proteus). The symptoms of intoxication, lesions of the gastrointestinal tract and dehydration had statistically significant long duration. When we compared the frequency and duration of clinical syndromes of the disease AII associated with Klebsiella, Proteus, Ehsherihia, in the same severity of the disease we did not found the statistically significant differences, it allowed to combine the examined patients in groups depending on the severity of the disease without regard to the type of pathogen. Comparative analysis of the main clinical symptoms of AII caused by CPE in different severity of the disease without regard to the type of pathogen was revealed the direct of clinical symptoms depending on the forms of the disease.

Key words: *acute intestinal infection, clinic, conditionally pathogenic enterobacteria.*

Актуальность. Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают ведущее место в структуре инфекционных заболеваний, уступая по частоте лишь гриппу и ряду острых респираторных заболеваний [1, 4]. В последние годы в Республике Башкортостан выявляются существенные изменения в этиологической структуре острых диарейных заболеваний, преимущественно обусловленные возрастанием роли условно-патогенных представителей Enterobacteriaceae (УПЭ) [3]. В связи с этим представляет интерес изучение клинической картины данной группы ОКИ у взрослых.

Цель работы: изучить клинико-лабораторные особенности острых кишечных инфекций (ОКИ), сопровождавшихся высевом УПЭ, по материалам ИКБ №4 г. Уфы.

Материалы и методы. Обследовано 180 больных с ОКИ в возрасте от 25 до 50 лет, от которых были выделены *Proteus mirabilis* и *vulgaris* в 40 (22,2%), *Klebsiella pneumoniae* в 112 (62,2%) и *E. coli*. (O₁₄₄) в 28 (15,6%) случаях. Выделенные культуры дифференцировали по тинкториальным и культуральным признакам, идентифицировали биохимически с использованием сред Гисса, СИБ, ПБДЭ (Н. Новгород) и при помощи пакета программ API («Bio Merieux», Франция) [2]. Основным условием для включения пациентов в исследование было выделение у них клинических штаммов УПЭ в монокультуре: *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и *E. coli* [2]. Из исследования были исключены больные, у которых высевались ассоциации условно-патогенных и патогенных бактерий: шигелл, сальмонелл и др. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica for Windows (v. 5.11).

Результаты и обсуждение.

Под наблюдением находилось 180 пациентов с ОКИ, сопровождавшихся высевом УПЭ, в возрасте от 20 до 50 лет. Исследуемые больные по степени тяжести заболевания распределились следующим образом: у 45 пациентов (25,0%) диагностирована лёгкая форма, у 120 (66,7%) - среднетяжёлая и у 15 (8,3%) – тяжёлая форма острых кишечных инфекций с высевом УПЭ.

При оценке степени тяжести ОКИ, сопровождавшихся выделением УПЭ, учитывается выраженность основных клинических симптомов.

Нами проведен анализ клинико-лабораторных проявлений ОКИ, вызванных УПЭ, у исследуемых больных в зависимости от вида выделенных культур. Пациенты были разделены на 3 группы: больные с диагнозом эшерихиозы (*E. coli* O₁₄₄), клебсиеллезы (*Klebsiella* spp.) и протеозы (*Proteus* spp.).

При сравнительном анализе основных клинических симптомов клебсиеллезов в зависимости от степени тяжести болезни выявлены различия. Так, лихорадка выше 38⁰С и субфебрильная отмечалась с одинаковой частотой при среднетяжелом и тяжелом течении болезни, однако продолжалась статистически значимо дольше у пациентов с тяжелой формой болезни ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). Также по мере утяжеления течения заболевания регистрировалось значительное увеличение частоты и продолжительности проявлений гастроэнтерита – рвоты от 1 до $1,72 \pm 0,27$ дней ($p < 0,05$), жидкого стула от $1,43 \pm 0,2$ до $3,6 \pm 0,43$ суток ($p < 0,001$) и болей в животе от $1,63 \pm 0,32$ до $2,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). При среднетяжелой и тяжелой форме ОКИ статистически значимо чаще отмечались сухость во рту ($p < 0,05$ и $p < 0,02$), жажда ($p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно).

Далее представлен сравнительный анализ частоты и продолжительности основных клинических синдромов протеозов (40 человек) в зависимости от степени тяжести заболевания. У 5 пациентов заболевание протекало в легкой форме (12,5%), у 27 – в среднетяжелой (67,5%) и у 8 – в тяжелой форме (20%).

При сопоставлении продолжительности субфебрилитета, болей в животе, диареи, рвоты, симптомов обезвоживания (сухости во рту и жажды) при легком, среднетяжелом и тяжелом течении протеозов выявлены статистически значимые различия. Как симптомы интоксикации, так и поражения желудочно-кишечного тракта, обезвоживания у больных со среднетяжелым, особенно с тяжелым течением, протеозов имели значительно большую продолжительность.

Также проводилась сравнительная характеристика частоты и продолжительности основных проявлений заболевания с учетом степени тяжести у пациентов с эшерихиозами. По степени тяжести инфекции больные (28 человек) распределились следующим образом: легкая форма заболевания регистрировалась у 8 чел. (28,57%), среднетяжелая - у 18 чел. (64,29%) и тяжелая – у 2 чел. (7,14%).

При сравнительном анализе частоты и продолжительности основных клинических симптомов при эшерихиозах различной степени тяжести выявлены статистически значимые различия, сопоставимые с клиническими проявлениями клебсиеллезов и протеозов. Так, лихорадка выше 38⁰С отмечалась с одинаковой частотой при среднетяжелом и тяжелом течении болезни, однако продолжалась статистически значимо дольше у пациентов с тяжелой формой ОКИ ($p < 0,02$). У всех больных с тяжелым течением заболевания по сравнению с легким и среднетяжелым регистрировалось статистически значимое увеличение продолжительности высокой лихорадки до $3,58 \pm 0,39$ дней ($p < 0,01$), болей в животе до $3,5 \pm 0,34$ дней ($p < 0,05$); жидкого стула до $3,51 \pm 0,33$ дней ($p < 0,02$); рвоты до $2,5 \pm 0,35$ дней ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ частоты и продолжительности основных клинических симптомов ОКИ, сопровождавшихся высевом основных трех видов УПЭ, в зависимости от степени тяжести выявил статистически значимые различия в каждой исследуемой группе пациентов.

Далее с учетом полученных результатов проводилась сравнительная оценка частоты и продолжительности основных клинических проявлений ОКИ, сопровождавшихся высевом УПЭ, в зависимости от вида возбудителя при одинаковой степени тяжести заболевания.

При сопоставлении частоты и продолжительности клинических симптомов ОКИ, ассоциированных клебсиеллами, протеем, эшерихиями, при одинаковой степени тяжести

(легкой, средней и тяжелой) болезни статистически значимых различий не выявлено. Полученные результаты, по-видимому, подтверждают общность клинических симптомов ОКИ, ассоциированных УПЭ, которые определяются сходством патогенетических механизмов (комплексное воздействие энтеробактерий и их эндо - и экзотоксинов) и позволяют объединить 3 группы больных с ОКИ, сопровождавшихся высевом клебсиелл, протей, эшерихий, в одну группу без учета вида возбудителя [2, 4].

Далее проводился статистический анализ частоты и продолжительности клинических проявлений ОКИ, вызванных УПЭ, в объединенной группе (без учета вида возбудителя) в зависимости от степени тяжести заболевания и выявлены существенные различия.

При лёгкой форме болезни у большинства пациентов (66,7%) температура тела не превышала субфебрильных цифр и лишь у одной трети (7 чел.) была выше 38⁰С. При среднетяжёлой форме ОКИ с высевом УПЭ температура повышалась до 38⁰С у 70 пациентов (48,6%), выше 38⁰С – у 51,4% больных. Лихорадка у 53,3% пациентов с тяжелым течением ОКИ достигала 38,5-39,0⁰С. При тяжелом течении заболевания регистрировалось статистически значимое увеличение продолжительности лихорадки выше 38⁰С и субфебрилитета до 2,67±0,32 и 2,23±0,12 дней против 1,62±0,17 и 1,73±0,12 суток при среднетяжелой форме ОКИ, p<0,02 и p<0,05, соответственно.

При легкой форме болезни симптомы интоксикации были умеренными, головные боли отмечались в 23,8% случаев. У половины пациентов (47,6%) отмечалась нечастая рвота (до 5 раз в день) продолжительностью не более суток. У 18 (80,95%) больных присоединялся жидкий стул, нечастый, до 5 раз в день, с продолжительностью от 1 до 3-х дней, в среднем 1,53±0,21суток. Патологические примеси в кале не обнаруживались.

У пациентов со среднетяжелым течением ОКИ регистрировались более выраженные симптомы интоксикации в виде общей слабости, потери аппетита (100%), головной боли (40,0%). Повторная рвота до 5 раз в сутки наблюдалась у 94 (95,9%) и более 5 раз в сутки у 4 больных (4,1%). У 130 больных (90,3%) появлялись схваткообразные боли в животе. Одновременно присоединялся жидкий стул, с частотой до 5 раз в сутки у 102 (76,7%) и более 5 раз – у 31 (23,3%) пациента и сохранялся от 2 до 4 дней, в среднем 2,04±0,17 суток. При среднетяжелой форме инфекции у 4 больных (2,8%) в кале определялись патологические примеси в виде «зелени» и слизи. У больных с тяжёлой формой ОКИ развивались выраженная слабость, сухость во рту, анорексия, жажда (100%), головная боль (60,0%). С первых дней отмечалась тошнота, многократная рвота, до 5 раз у 1/2 больных (33, 3%) и более 5 раз – у 10 пациентов (66,7%), сохранялась от 2-х до 4-х дней, в среднем 2,18±0,32 суток, что значительно дольше, чем при среднетяжелом течении ОКИ, p<0.05.

При тяжелом течении заболевания по сравнению со среднетяжелым регистрировалось статистически значимое увеличение продолжительности болей в животе до $3,1 \pm 0,32$ против $2,29 \pm 0,21$ дней, $p < 0,05$; рвоты до $2,18 \pm 0,32$ против $1,27 \pm 0,15$ дней, $p < 0,05$; жидкого стула до $3,42 \pm 0,35$ против $2,04 \pm 0,17$ дней, $p < 0,01$. У 3 больных (20,0%) в испражнениях определялись патологические примеси в виде «зелени», слизи и прожилков крови.

У обследованных больных с ОКИ, сопровождавшихся высевом УПЭ, в течение заболевания не выявлены какие-либо специфические осложнения, что, по-видимому, было связано с включением в исследование пациентов молодого и среднего возраста, без отягощенного преморбидного фона [1, 4].

Таким образом, сравнительный анализ основных клинических проявлений ОКИ, вызванных УПЭ, различной степени тяжести без учета вида возбудителя, выявил прямую зависимость выраженности клинических симптомов от степени тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова – М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2009. – С. 291-340.
2. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [Текст] / под ред. А.А. Воробьева – М.: МИА, - 2004. – 691 с.
3. Шайхиева Г.М., Ефимов Г.Е., Кайданек Т.В., Шагиева З.А. Эпидемиологическая характеристика вспышек острых кишечных инфекций на территории республики Башкортостан в 2007–2011 гг. // Бюллетень Восточно - Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2014. - № 1 (95). - С. 94-101.
4. Ющук Н.Д. Острые инфекционные диареи [Текст] / Н.Д. Ющук, Л.Е. Бродов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. - № 6. – С. 22-27.

Сведения об авторах

Дубровская Дина Наилевна - заочный аспирант, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, кафедра инфекционных болезней с курсом ИДПО, раб.тел. 8(347)2501870133, раб. адрес: г. Уфа, ул.Запотоцкого, д.37. ГБУЗ РБ Инфекционная клиническая больница №4. сот.т. 89276350034; e-mail: dina8383@mail.ru

Мурзабаева Расима Тимерьяровна – д.м.н., профессор кафедры, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, кафедра инфекционных болезней с курсом ИДПО, раб. тел. 2501883, доп.2-94; раб. адрес: г.Уфа, ул. Запотоцкого, д.37, корпус 4. сот.т. 89174664831; e-mail: rmurzabaeva@yandex.ru.

Мавзютов Айрат Радикович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии, профессор кафедры лабораторной диагностики ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, E-mail: ufalab@mail.ru

УДК 579.61

© Исламуратова Л.И., Галимзянова Н.Ф., 2016

Л.И. ИСЛАМУРАТОВА¹, Н.Ф. ГАЛИМЗЯНОВА²

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

¹ГБОУ ВПО БГМУ Башкирский государственный медицинский университет

Минздрава России, г. Уфа; Россия

²ФБУН Институт биологии УНЦ РАН, г. Уфа; Россия

Резюме. Дерматомицеты - возбудители онихомикозов. Они приобретают устойчивость к используемым фунгицидным веществам, что вызывает необходимость постоянного поиска новых соединений с антимикотическим действием. Целью работы была оценка антимикотического действия новых соединений из группы γ -(2,4-пентадион-3-ил) сульфидов. Показано, что 1,3-дикарбонильное соединение с тиофенольным фрагментом подавляет развитие дерматомицетов и может служить основой для разработки препарата для профилактики и лечения онихомикозов.

Ключевые слова. Онихомикозы, дерматомицеты, новые антимикотические вещества.

L.I. ISLAMURATOVA¹, N.F. GALIMZIANOVA²

EXPERIMENTAL EVALUATION ANTIMYCOTIC ACTIVITY
NEW CHEMICAL COMPOUNDS

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia,

²Institute of biology, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

Abstract. Dermatomitsety - causative agents of onychomycosis. They acquire resistance to used fungicidal chemicals, so you need to find new connections with antimycotic action. The aim of the work was evaluation of the antimycotic action the group γ -(2, 4-pentadion-3-il) sulphides. Dicarbonyl compound with thiophenols fragment inhibits the development dermatomitsety.

Keywords: onychomycosis, dermatomitsetami new antifungal agents.

Актуальность. В настоящее время согласно официальным данным онихомикозами страдает до 10–20% от общего количества населения Земли, среди микотические поражения ногтевых пластинок составляют не менее 1/3 [Касихина и др., 2012]. Наиболее частыми возбудителями онихомикоза являются дерматофиты видов *Trichophyton rubrum* и

Trichophyton mentagrophytes [Сергеев, 2008]. Однако в последние годы обозначились тенденции к расширению спектра возбудителей [Carvalho et al., 2014], среди которых отмечено этиологическое значение таких видов как *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus versicolor*, *A.flavus*, *A.niger*, *A.fumigatus*, *Fusarium solani*, *F.oxysporum* и *Scytalidium spp.* [Moreno, Arenas, 2010], *Phoma herbarum*, *Chaetomium globosum* и *Microascus cinereus* [Tullio et al., 2010].

Важной особенностью патогенных микроскопических грибов является формирование устойчивости к фунгицидным препаратам, что актуализирует непрерывный поиск новых антимикотических соединений [Sojakova, 2004, Pfaller, 2004, Verweij et al., 2009, Snelders et al., 2011].

Цель. Экспериментальная оценка антимикотической активности новых соединений из группы γ -(2,4-пентадион-3-ил) сульфидов (ANS-11-3-[(Фенилсульфанил) метил]пентан-2,4-дион, ANS-12-3[(Трет-бутилсульфанил) метил]пентан-2,4-дион) в отношении патогенных и условно-патогенных грибов.

Материалы и методы. Культивирование микромицетов осуществляли на твердых питательных средах (КГА, среда Сабуру). Для оценки влияния новых соединений на развитие микромицетов использовали метод диффузии в агар [Нетрусов, Котова, 2006]. Влияние испытываемых соединений на развитие грибов оценивали по размеру зоны подавления роста тест-культуры. Наблюдение за развитием микромицетов проводили с помощью светового микроскопа Leica DM-100. В качестве тестовых были выбраны микромицеты *Fusarium oxysporum* Schlecht., *Bipolaris sorokiniana* (Sacc.) Shoemaker, *Rhizoctonia solani* J.G.Kiihn - возбудители болезней сельскохозяйственных растений, контаминирующие многие конструкционные материалы и способные вызывать микозы у человека и животных [Саттон, 2001], а также дерматомицеты *T.rubrum*, *T.mentagrophytes* Ch. Robin, *Microsporum cannis*.

Наряду с вышеуказанными культурами грибов в качестве тестовой использовалась культура, выделенная нами из клинического материала от пациента с онихомикозом, которая по культурально-морфологическим признакам была идентифицирована как *Chaetomium globosum*. В качестве кандидатов в антимикотики были исследованы соединения, синтезированные в Институте нефтехимии и катализа РАН. Эксперименты осуществляли в трех повторностях, статистическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Оценка действия новых соединений на развитие тест-культур микромицетов показала, что наибольшую фунгицидную активность проявило

соединение ANS-11, в концентрации 0,5% подавлявшее развитие всех тест-культур (табл. 1, 2).

Таблица 1

Оценка влияния ANS-11, ANS-12 на развитие грибов-фитопатогенов (на 10 сутки)

Тест-культуры	ANS-11		ANS-12		Контроль
	Концентрация действующего вещества, %				
	0,1	0,5	0,1	0,5	
<i>F. oxysporum</i>	28,5±25,9	Роста нет	Зоны действия нет пигмент +	Зоны действия нет	Спорообразование Развитый воздушный мицелий
<i>B.sorokiniana</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Зоны действия нет	Развитый воздушный мицелий Сплошной рост Спор не обнаружено
<i>R.solani</i>	Роста нет	Роста нет	Зоны действия нет Рост мицелия Образование хламидоспор	Нет прорастания Зоны действия нет	Спорообразование-хламидоспоры Развитие нормальное Пигмент +
<i>T.terrestre</i>	Роста нет	Роста нет	Зоны действия нет	18,17±4,78	Спорообразование Развитие воздушного мицелия

Наряду с этим вещество ANS-12 не проявило способности к подавлению роста изученных тест-объектов, что также видно из таблицы 1.

Проведенный анализ фунгицидной активности новых соединений на дерматомицетах, показал, что соединение ANS-11 полностью подавляет рост данных дерматофитов. Вещество ANS-12 на развитие грибов не влияло, однако, в концентрации 0,5% задерживало образование плодовых тел у *T.rubrum* и *M.canis* (табл. 2).

Таблица 2

Оценка влияния ANS-11, ANS-12 на развитие дерматоцитов (на 10 сутки)

Тест-культуры	ANS-11		ANS-12		Контроль	
	Концентрация действующего вещества, %					
	0,1	0,5	0,1	0,5		
<i>T.rubrum</i>	Роста нет	Роста нет	Рост есть	Роста нет	Спорообразование Развитый воздушный мицелий	
<i>T.mentagrophytes</i>	Роста нет	Роста нет	Роста есть	Роста есть	Развитый воздушный мицелий Сплошной рост Спорообразование	
<i>M.canis</i>	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Спорообразование Развитие воздушного мицелия	
<i>C.globosum</i>	Роста нет	Роста нет	Зачатки плодовых тел	Зачатки плодовых тел	Формирование и созревание плодовых тел (плодовые тела треснули, отмечен выход сумок)	

Исследование эффектов новых химических соединений на развитие *Chaetomium globosum* показало, что вещество ANS-11 в концентрации 0,1% проявляет фунгицидную активность, тогда как ANS-12 не обладает выраженной способностью к подавлению роста гриба, хотя задерживает образование его плодовых тел в концентрации 0,5%.

Вывод. Таким образом, новое 1,3-дикарбонильное соединение с тиофенольным фрагментом может служить основой для разработки антимикотических препаратов для профилактики и лечения онихомикозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касихина Е.И., Яковлев А.Б. Онихомикозы. Дерматовенерология // Лечащий врач, - 2012.
2. Практикум по микробиологии. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А.Н. Нетрусов, М.А. Егорова, Л.М.Захарчук и др. / Под ред. А.И. Нетрусова - М.; Издательский центр «Академия», - 2005. - 608 с.

3. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов / Пер. с англ. - М.: Мир, - 2001. - 486 с.
4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции / Руководство для врачей, 2 изд. - М.: Издательство БИНОМ, - 2008. - 480 с.
5. Сергеев А.Ю. Руководство по лабораторной диагностике онихомикозов - М., - 2000, - 154 с.
6. Carvalho V.O., Vicente V.A., Werner B., Gomes R.R., Fornari G., Herkert P.F., Rodrigues C.O., Abagge K.T., Robla R., Camiña R.H. Onychomycosis by *Fusarium oxysporum* probably acquired in utero // *Medical Mycology Case Reports*, - 2014, - 6, - P. 58–61.
7. Moreno G., Arenas R. // *Clin Dermatol*, - 2010; - 28(2): - P. 160-163. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.009. Other fungi causing onychomycosis.
8. Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L. et al. Cross-resistance between Fluconazole and ravuconazole and the use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to avuconazole among 12796 clinical isolates of *Candida* spp.// *Clin. Microbiol.* - 2004. - V. 42, - № 7. - P. 3137-3141.
9. Sojakova M., Liptajova D., Borovsky M., Subik J. Fluconazole and itraconazole susceptibility of vaginal yeast isolates from Slovakia // *Micopathologia*. - 2004.
10. Snelders E., Melchers W.JG, Verweij P.E. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a new challenge in the management of invasive aspergillosis? // *Future Microbiology*. - 2011, - Vol. 6, - No. 3, - P. 335-347.
11. Tullio V., Banche G., Allizond V., Roana J., Mandras N., Scalas D., Panzone M, Cervetti O., Valle S., Carlone N., Cuffini A.M. Non-dermatophyte moulds as skin and nail foot mycosis agents: *Phoma herbarum*, *Chaetomium globosum* and *Microascus cinereus* // *Fungal biology*. - 2010. - 114. - P. 345–349.
12. Verweij P.E, Howard S.J, Melchers W.J, Denning DW. Azole-resistance in *Aspergillus*: proposed nomenclature and breakpoints // *Drug Resist Updat*. - 2009. - 12(6). - P. 141-147.

Сведения об авторах

Исламуратова Ляйсан Ильдаровна, студентка 4 курса МПФ и МБ (060301 – Биология) ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел.: 8(937)161-57-78, E-mail: islamuratoval@mail.ru
Галимзянова Наиля Фоатовна, кандидат биологических наук Институт биологии УНЦ РАН, г. Уфа, ул. Проспект Октября, 69, E-mail: galnailya@yandex.ru

УДК 616.91

© А.Р. Ишухаметова, Г.Ш. Сиразетдинова, 2016

А.Р. ИШУХАМЕТОВА, Г.Ш. СИРАЗЕТДИНОВА
СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ ИНФЕКЦИОННОГО
МОНОНУКЛЕОЗА

ГБОУ ВПО БГМУ Башкирский государственный медицинский университет

Минздрава России, г. Уфа; Россия

Резюме. *Инфекционный мононуклеоз актуальное в современных условиях инфекционное заболевание. В статье представлена характеристика современного течения инфекционного мононуклеоза, результат исследования 112 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РБ ИКБ №4 г. Уфа.*

Ключевые слова: *инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна - Барр, инфекционные заболевания.*

A.R. ISHMUKHAMETOVA, G.S. SIRAZETDINOVA
MODERN FEATURES CLINICS OF KISSING DISEASE
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Summary. *Infectious mononucleosis relevant in modern conditions infectious disease. The article presents the characteristics of the modern course of infectious mononucleosis, the result of the study 102 patients were hospitalized in GBUZ RB IKB №4 Ufa.*

Keywords: *infectious mononucleosis, Epstein - Barr virus, infectious diseases.*

Актуальность герпесвирусных инфекций на современном этапе не вызывает сомнений. По данном ВОЗ герпесвирусные инфекции приняли в настоящий момент характер пандемии, частота инфицирования и заболеваемость достигает 70-90% взрослого и детского населения [1].

Широкий тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме, являются особенностью и уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов [2]. Одним из наиболее распространенных вирусов семейства герпеса является вирус Эпштейна - Барр. По данным исследований частота инфицирования взрослого населения достигает 95%, тогда как дети являются серопозитивными в 50% случаев [3]. Особенностью патогенеза инфекционного мононуклеоза является тропность к В-лимфоцитам, и персистенция в них. Различают первичную ВЭБ-инфекцию и ее реактивацию. У детей в 60 - 80% инфекционный процесс характеризуется бессимптомным течением с развитием сероконверсии, в 20-30% развивается манифестная форма инфекционного заболевания. В большинстве случаев

заболевание характеризуется благоприятным течением с выздоровлением, однако возможно и затяжное и хроническое течение инфекции [4]. Вирус Эпштейна - Барр относится к группе онкогенных вирусов, доказано его участие в развитии лейкоплакии, лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, предполагается наличие связи между ВЭБ и развитием медленных вирусных инфекций: болезни Альцгеймера, рассеянного склероза [5].

Цель исследования. Изучить современное течение инфекционного мононуклеоза.

Материалы и методы. Исследование включало 102 пациентов в возрасте от 3 лет до 30 лет., госпитализированных в ГБУЗ РБ ИКБ №4 г. Уфа в 2015 г. Анализ осуществлялся путем изучения жалоб, эпидемиологических данных, клинического исследования (общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови), исследование мазка из ротоглотки, диагноз подтверждался серологически с использованием ИФА (определение в крови VCA Ig M и EBNA Ig G). Статистическая обработка проводилась с использованием статистических программ STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение. По возрастной структуре пациенты распределились следующим образом: 3-7 лет -35% (36 больных), 8-12 лет - 40% (40 больных), 13-18 лет 15% (16 больных), 18-30 лет 10% (10 больных). Анализ гендерной структуры показал, среди заболевших преобладали лица мужского пола 55% (56 больных), женского пола 45% (46 больных). Наличие контакта с больными инфекционным мононуклеозом отрицают 102 пациентов (100%). На переохлаждение в анамнезе указывали 91 человек (91,7%).

У 100 пациентов (99%) заболевание было диагностировано впервые и протекало в острой форме, при этом, из них у 77 больных (76%) наблюдалось среднетяжелое течение, 23 больных (23%) - тяжелое течение заболевания; два пациента (1%) поступило с рецидивом болезни, у которых она протекала в легкой форме. Наибольшее количество пациентов - 60 человек (59%) - поступили в стационар в периоде с 1 по 5 день от начала заболевания, 33 человека (33%) - в периоде с 6 по 10 день, и девять пациентов поступило более чем через 10 дней от начала заболевания. Выявлено, что большинство пациентов - 66 человек (65%) - были госпитализированы по направлению участкового терапевта, 31 больных (30%) были доставлены скорой медицинской помощью и 5 больных (5%) поступили на лечение в порядке самообращения. Несмотря на трудности постановки диагноза в начальный период заболевания диагноз «инфекционный мононуклеоз» в направлении в стационар звучал в 45% случаев (46 больных). В остальных случаях звучал ошибочный диагноз, такой как острый тонзиллит 45% (45 больных), острая респираторная вирусная инфекция 10% (11 больных).

Наиболее часто встречающимися жалобами при поступлении в стационар были: повышение температуры, слабость, снижение аппетита, боль в горле, Заложенность носа,

храпящее дыхание во сне, увеличение размеров лимфатических узлов. У всех больных отмечалось повышение температуры тела, у 17 из них (16,5%) оно длилось от 1 до 3 дней, у 42 больных (42%) – от 4 до 7 дней, у 17 больных (16,5%) – в течение от 8 до 10 дней и у 24 больных (25%) – более 10 дней. Тонзиллит отмечался у 100% больных и протекал в виде лакунарной ангины. Полилимфаденопатия выявлялась в 100% случаев. Чаще всего были увеличены подчелюстные и передние шейные лимфатические узлы – у 93 больных (92%) и у 9 больных (8%) соответственно. Пятнисто-папулезная экзантема была выявлена у 7 больных (8%). У 17 пациентов (16%) отмечалась желтуха. У большинства больных были выявлены гепатомегалия и спленомегалия – у 66 больных (67%) и у 57 больных (58%) соответственно.

С первых дней болезни выявлялись характерные изменения в общем анализе крови: у 83 больных (84%) регистрировался лейкоцитоз, лимфоцитоз – у 68 больных (67%), у 57 больных (58%) - моноцитоз, атипичные мононуклеары (10% и более в лейкоформуле) были выявлены у 75 больных (76%). В биохимическом анализе крови – гиперферментемия у 74 больных (75%) и повышение уровня билирубина у 9 больных (8%). При микробиологическом исследовании отделяемого слизистой зева у 51 больного (50%) было выявлено наличие стрептококка, у 25 больных (25%) – стафилококка.

Для расшифровки этиологии заболевания нами были использованы традиционные методы диагностики обнаружение антител к ВЭБИ методом ИФА. У 99% (99 больных) были обнаружены антитела острой фазы ВЭБ - инфекции (Ig M VCA).

Все пациенты, находившиеся на стационарном лечении, получали этиотропную и патогенетическую терапию с учетом возраста, тяжести течения заболевания, наличия осложнений. В остром периоде заболевания был назначен постельный режим, щадящая диета, антибактериальная терапия. Антибактериальная терапия проводилась антибиотиками цефалоспоринового ряда: цефалоспорины 3 поколения - цефтриаксон 58% (57 человек), цефатоксим 42% (45 человек). Глюкокортикостероиды получали 83% (83 больных).

В качестве этиотропной терапии был использован интерферон в виде ректальных суппозиторий (80% больных) курсом на 10-14 дней в зависимости от тяжести заболевания.

Таким образом, инфекционный мононуклеоз на современном этапе характеризовался классическим течением: длительной лихорадкой, тонзиллитом, полилимфаденопатией, гепатоспленомегалией. Характерны изменения в общеклинических и биохимических анализах крови. Пациенты нуждались в последующем диспансерном наблюдении и лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова В.В., Бабаченко И.В., Левина А.С. Современные представления об инфекционном мононуклеозе / В.В. Иванова // «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях: матер. конф. - СПб, - 2011. - С. 39-47.
2. Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. Герпесвирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) / Е.В. Шарипова // Журн. Инфектологии. - 2013. - Т.5, №2. - С. 5-13.
3. Шарипова Е.В. Клинико-лабораторная характеристика и возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук - СПб, - 2012. - 26 с.
4. Лемешевская М.В., Бурданова Т.М., Орлова Л.С. Инфекционный мононуклеоз: клинико-лабораторные аспекты / М.В. Лемешевская // Журн. инфекц. патологии. - 2013. - Т.20, №1-4. - С. 149.
5. Егорова Н.Ю., Гусева Н.А., Гусева Л.Н. Инфекционный мононуклеоз у детей: диагностика, лечение и наблюдение в катамнезе / Н.Ю. Гусева // Журн. инфекц. патологии. - 2013. - Т.20, №1-4. - С. 149.

Сведения об авторах:

Ишмухаметова Алина Рустемовна - студентка 5 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, тел. 89174046379, liashaih@mail.ru

Сиразетдинова Гульфия Шамилевна - студентка 5 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета

УДК: 616.24-002-053.2-078

© Л.Г. Кравченко, А.В. Зубаренко, Т.В. Стоева, А.К. Копейка, Н.Г. Лотыш, Л.И. Коваль, Е.В. Павленко, 2016

Л.Г. КРАВЧЕНКО, А.В. ЗУБАРЕНКО, Т.В. СТОЕВА, А.К. КОПЕЙКА, Н.Г. ЛОТЫШ,
Л.И. КОВАЛЬ, Е.В. ПАВЛЕНКО

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ
ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЯХ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Ключевые слова: пневмония, дети, микробиологическое исследование мокроты, резистентность, чувствительность.

Резюме: Пневмония остается острой медико – социальной проблемой во всех возрастных группах и является одной из ведущих причин смертности (до 15%) детей до 5 лет. Главными причинами этого является поздняя диагностика и неадекватная этиотропная терапия, однако большое значение приобретает появление резистентности микроорганизмов к антибиотикам, в том числе с множественной устойчивостью (MDR – multi drugresistant), причем не только в условиях стационара, но и во внебольничной среде.

Целью работы был поставлен анализ результатов микробиологического исследования мокроты детей с внебольничной пневмонией в возрастном аспекте с определением медикаментозной чувствительности и резистентности выделенных возбудителей.

Проведено комплексное обследование 112 больных детей с внебольничной пневмонией. Проанализированы данные микробиологического культурального исследования мокроты. По данным обследования можно говорить о преобладании грамм-положительного генеза (пневмококкового) при внебольничных пневмониях у детей во всех возрастных группах детей после 3-х лет, а грамм-отрицательной флоры у детей младшей возрастной группы (с 3-х до 5 лет). Выявлена чувствительность к амоксиклаву, резистентность к незащищенным пенициллинам. Таким образом, можно рекомендовать в качестве стартовой терапии препараты группы защищенных пенициллинов.

L.G. KRAVCHENKO, A.V. ZUBARENKO, T.V. STOIEVA, A.K. KOPEYKA, N.G.

LOTYSH, L.I. KOVAL, E.V. PAVLENKO

ANALYSIS OF RESULTS MICROBIOLOGICAL STUDIES IN COMMUNITY –
ACQUIRED PNEUMONIA IN AGE ASPECT

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Keywords: pneumonia, children, microbiological examination of sputum, resistance, sensitivity.

Summary: Pneumonia is an acute medical - social problem in all age groups and is one of the leading causes of death (15%) of children under 5 years. The main reasons for this is the late diagnosis and incorrect treatment, but great importance is the microbial resistance to antibiotics, including multidrug-resistant, and not only in the hospital but in the community environment.

The aim of the work: analysis the results of microbiological examination of sputum of children with community-acquired pneumonia in the age aspect with the determination of drug sensitivity and resistance of pathogens isolated.

The 112 child patients with community-acquired pneumonia were examined comprehensively. The data of microbiological culture of sputum were analyzed. According to the survey, we can talk about the prevalence of gram-positive origin (pneumococcal) in community-acquired pneumonia in children in all age groups of children after 3 years, and gram-negative flora in young children (from 3 to 5 years). Sensitivity to amoksiklav and resistance to unprotected penicillin were found. Thus, protected penicillins can be recommended as initial therapy.

Пневмония – острое полиэтиологическое инфекционно-воспалительное заболевание паренхимы легких – на сегодняшний день остается острой медико-социальной проблемой во всех возрастных группах. У взрослых регистрируют от 3 до 11 случаев заболевания на 1000 человек. Среди детского населения по данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется 155 миллионов случаев заболеваний внебольничной пневмонией: от 34 до 40 случаев на 1000 детей в дошкольном возрасте, снижаясь до 10-15 – у дошкольников [2, 5]. Пневмония является одной из ведущих причин смертности (до 15%) детей до 5 лет [4]. Ранее фатальные исходы пневмоний отмечались в основном в странах с низким социальным и экономическим уровнем, но в последние годы участились и в высокоразвитых странах. Главными причинами этого является поздняя диагностика и неадекватная этиотропная терапия, однако все большее значение и опасения приобретает появление резистентности микроорганизмов к антибиотикам, к которым бактерии не обладали природной устойчивостью, в том числе с множественной устойчивостью (MDR – multi drugresistant), причем не только в условиях стационара, но и во внебольничной среде [1, 7]. При внебольничных пневмониях развитие процесса происходит в основном за счет активации аутофлоры больного.

Хотя при внебольничной пневмонии стартовые антибиотики назначают эмпирически с обязательным учетом возраста больного и условий (внебольничная и внутрибольничная) возникновения заболевания, результаты микробиологической диагностики будут иметь значение для последующей коррекции антибиотикотерапии у конкретного больного в случае неэффективности назначенного лечения, при проведении второго этапа ступенчатой

антибиотикотерапии, или в случае необходимости второго курса. Не следует забывать о важной роли микробиологических исследований для формирования локальных рекомендаций по эмпирической этиологической терапии для определенного региона [4, 6].

Целью работы поставлен анализ результатов микробиологического исследования мокроты детей с внебольничной пневмонией в возрастном аспекте с определением медикаментозной чувствительности и резистентности выделенных возбудителей.

Пациенты и методы. Проведено комплексное обследование 112 больных детей с внебольничной пневмонией, госпитализированных в пульмонологическое отделение городской детской больницы. Все пациенты распределены на 3 группы: 48 детей до 6 лет, 39 - до 12 лет, 25 – старше 12 лет. Все случаи заболевания имели рентгенологическое подтверждение.

В группу обследованных не включали пациентов, у которых в течение последнего месяца применялась антибиотикотерапия, а также детей из закрытых коллективов ввиду специфичности их микрофлоры.

Всем больным был проведен требуемый комплекс клинико-лабораторно-инструментальных исследований, который включал общеклинические анализы крови и мочи, микроскопию кала, биохимическое исследование крови, ЭКГ, спирографию, а также бактериологическое исследование. Материалом для микробиологического культурального исследования с определением чувствительности и устойчивости к выделенным возбудителям служила мокрота, собранная и доставленная с соблюдением стандартных требований сбора и доставки. Анализ осуществляли диско – диффузионным методом. Клинически значимыми считали микроорганизмы, полученные в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ / мл.

Результаты исследования. Установлено, что в течение последних 3-х лет отмечается ежегодное увеличение количества госпитализированных детей с внебольничными пневмониями на 10-12%. Посезонный анализ частоты госпитализации больных в нашем южном регионе демонстрирует двукратное преобладание заболевших в холодное время года, с октября по март.

В 58,03±4,66% случаев начало пневмонии было острым, у остальных – постепенным, с симптомов ОРВИ. По морфо-рентгенологическому типу у 67,85 ±4,41% пациентов документированы сегментарные пневмонии.

По данным большинства исследователей [2, 3, 5] в любом возрасте доминирующая этиология внебольничных пневмоний – пневмококковая (от 30 до 60%). Результаты микробиологического анализа мокроты в нашей работе продемонстрировали присутствие пневмококка (*Streptococcus pneumoniae*) у 28,5±4,26% обследованных, в возрастном аспекте: у

27,08±6,41% пациентов младшей возрастной группы, у 28,20±7,2% детей в возрасте от 7 до 12 лет, у 32,0±9,32%, - старшей возрастной группе, $p>0,05$. Так как у детей образцы мокроты не всегда удается получить в чистом виде, она может колонизироваться микрофлорой полости рта, для верификации этиологии соотносили результаты бактериологического исследования с клиническими симптомами. При этом в 81,25% случаев установлено соответствие с общеизвестной типичной для пневмококка клинической картиной.

В большинстве литературных источников сообщается, что второе место по распространенности после пневмококка при внебольничной пневмонии занимает *Haemophilus influenzae*. По нашим данным этот патоген определен в 7,14±2,43% случаев, по возрастам: в первой группе – 6,25±3,49%, во второй – 5,12±3,52%, в третьей – 8,0±5,42%. Статистические различия также недостоверны.

На современном этапе роль стафилококка в генезе внебольничных пневмоний незначительна [3, 5], в наших исследованиях *Staphylococcus aureus* выделен из мокроты 8,92±2,69% больных с внебольничной пневмонией, по возрастам соответственно – 8,33±3,90, 7,69±4,26, 4,0±3,91%. Необходимо отметить, что клинические диагностические критерии пневмонии в этой группе пациентов прослежены только в 20% случаев.

Значительно реже идентифицировали в обследованной группе детей с внебольничными пневмониями такую грамм – отрицательную флору, как *Neisseria*, которая высевалась в мокроте 5,35±2,12% больных, из них в младшей возрастной группе – у 8,33%, в средней – 2,56%. Единичные случаи демонстрировали рост *Clebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, что составило по 0,89% в младшей возрастной группе.

Есть данные, что у многих детей пневмонии имеют смешанный вирусно-бактериальный генез. В эпидемический период гриппа обследовано в 2014 г. 69 детей с пневмонией, в 2015 г. – 92 ребенка, вирус гриппа выделен соответственно у 18 (20,25±4,11%) и 11 (11,96±3,06%) пациентов.

При наличии клинико-лабораторных симптомов атипичного варианта пневмонии (надсадный, частый, коклюшеподобный кашель, симптомы бронхообструкции; в общем анализе крови отсутствие лейкоцитоза, нейтрофилеза, умеренно повышенная СОЭ) проводили обследование методом ИФА. Микоплазменный генез пневмонии подтвержден у 6,2% детей, что согласуется с данными современных исследований - 10-20%.

Определение чувствительности и резистентности выделенных возбудителей по нашей группе детей показало, что *Streptococcus Pneumonia* наиболее чувствителен к ванкомицину

(62,50%), амоксиклаву, клиндамицину, азитромицину (59,37%), левофлоксацину (43,75%) и цефепиму (31,25%).

Стафилококк чувствителен к левофлоксацину, амоксиклаву и цефепиму (60%), на втором месте выявилась чувствительность к доксициклину, цефотаксиму, амписульбину.

Выделенная *Klebsiella pneumoniae* была чувствительна к хлорамфениколу, левофлоксацину, амикацину, цефепиму, а синегнойная палочка - к левофлоксацину, амикацину, гентамицину, цефепиму, цефтазидиму.

Наличие резистентности к антибиотикам установлено в 32,8±4,2% случаев. В нашей работе продемонстрирована резистентность пневмокока, как наиболее частого патогенна при внебольничной пневмонии у детей. Установлено доминирование нечувствительности βк - лактамным антибиотикам: незащищенным пенициллинам (пенициллин, ампициллин) - 31,25±8,19%, цефалоспорином - 21,87±7,3%.

Характерно, что у 13,39±3,22% обследованных детей установлена мультирезистентность к антибиотикам.

Выводы. Анализ структуры патогенов по результатам нашей работы, исходя из концепции моноэтиологичности пневмоний, позволяет говорить о преобладании грамм-положительного генеза (пневмококкового) при внебольничных пневмониях у детей во всех возрастных группах детей после 3-х лет, а грамм-отрицательной флоры у детей младшей возрастной группы (с 3-х до 5 лет).

Учитывая выявленную чувствительность к амоксиклаву, резистентность к незащищенным пенициллинам, можно рекомендовать в качестве стартовой терапии препараты группы защищенных пенициллинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березняков И.Г. Клиническое значение выработки β-лактамаз и подходы к решению проблемы / И.Г. Березняков // Болезни и антибиотики. – 2012 - №1(6). – С. 16-19.
2. Виноградова К.А., Булгаков В.Г., Полин А.М., Кожевин П.А. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистомы, ее объем, разнообразие и развитие // Антибиотики и химиотерапия. – 2013. - №5 – 6 (Т. 58). – С. 38-48.
3. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречникова О.И., Иванчик Н.А. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотиками в Российской Федерации за период 1999 – 2009 г.г. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2014. – Т.6 (№2) – С. 25-29.
4. Крамарев С.А. Место азитромицина в лечении внебольничной пневмонии у детей / С.А. Крамарев // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии – 2014. – Т.5(№1). - С. 52-57.

5. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии у детей с позиции доказательной медицины // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т.5(№1). - С. 56-82.
6. Таточенко В.К. Антибиотики в арсенале участкового педиатра для лечения болезней органов дыхания / В.К. Таточенко // Болезни и антибиотики. – 2013. - №1 (8). – С. 28-31.
7. Чернышева Л.И., Гильфанова А.М., Бондаренко А.В. и др. Множественная антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae*. Возможности эмпирической антибактериальной терапии пневмококковой инфекции у детей // Современная педиатрия. – 2015. - №5. – С. 49-54.

Сведения об авторах

Кравченко Лилия Григорьевна – д.мед.н. профессор кафедры педиатрии №3 с последипломной подготовкой Одесского Национального медицинского университета

Зубаренко Александр Всеволодович – д.мед.н. профессор, заведующий кафедры педиатрии №3 с последипломной подготовкой Одесского Национального медицинского университета

Стоева Татьяна Викторовна – д.мед.н. профессор, заведующая кафедры педиатрии №2 Одесского Национального медицинского университета

Копейка Анна Кузьминична – к.мед.н., ассистент кафедры педиатрии №3 с последипломной подготовкой Одесского Национального медицинского университета

Лотыш Надежда Григорьевна – к.мед.н., доцент кафедры педиатрии №3 с последипломной подготовкой Одесского Национального медицинского университета

Коваль Лариса Ивановна – аспирант кафедры педиатрии №3 с последипломной подготовкой Одесского Национального медицинского университета

Павленко Елена Витальевна – к.мед.н., ассистент кафедры инфекционных болезней Одесского Национального медицинского университета

УДК 616-036.1

© Ф.Г. Кутлугужина, Э.Ю. Ефимова, Р.Т. Мурзабаева, 2016

Ф.Г. КУТЛУГУЖИНА, Э.Ю. ЕФИМОВА, Р.Т. МУРЗАБАЕВА
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В ДВУХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ
ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,
Минздрава России, г. Уфа, Россия

Резюме. Под наблюдением находилось 65 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет с диагнозом: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, разделенные на 2 группы. В первую группу включено 52 человека в возрасте от 18 до 49 лет, во 2-ю – 13 человек от 50 до 73 лет. Клинические проявления ГЛПС у больных молодого возраста характеризовались короткой лихорадкой, большей выраженностью почечного, геморрагического синдромов и более полным выздоровлением к выписке из стационара. У пациентов 2-й группы клиника заболевания отличалась сравнительно медленным развитием, продолжительной лихорадкой, умеренной выраженностью поражения почек, редким развитием геморрагического синдрома, большей частотой сохранения воспалительного процесса в периоде ранней реконвалесценции.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клиника, две возрастные группы.

F. G. KUTLUGUNA, E. Y. EFIMOVA, R. T. MURZABAEVA
CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF HEMORRHAGIC FEVER
WITH RENAL SYNDROME IN TWO AGE GROUPS
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract. We observed 65 patients aged 18 to 73 years with a diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome, were divided into 2 groups. The first group included 52 men aged 18 to 49, the 2nd Sunday of 13 persons from 50 to 73 years. Clinical manifestations of HFRS in young patients was characterized by a short fever, a more severe renal, hemorrhagic syndromes and more complete recovery by hospital discharge. Patients of the 2nd group, the disease had relatively slow development and prolonged fever moderate severity of renal disease, a rare development of hemorrhagic syndrome, higher frequency of inflammation in the early period of convalescence.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, clinic, two age groups.

Актуальность. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является одной из наиболее часто регистрируемых в Российской Федерации (РФ) природно-очаговых инфекций [1, 2]. Высокие показатели заболеваемости, преимущественное поражение лиц молодого и среднего возраста, значительная частота тяжелых форм болезни, случаи летальных исходов, отсутствие вакцинопрофилактики обуславливают высокую социальную и медицинскую значимость проблемы ГЛПС в РБ [1, 2, 4]. Патогенез различных вариантов течения ГЛПС неоднозначен и определяется в целом взаимодействием вируса и иммунной системы организма [1, 3]. При ГЛПС характер течения заболевания у пациентов молодого и пожилого возраста недостаточно изучен.

Цель работы – Провести сравнительный анализ клинического течения ГЛПС у больных двух возрастных групп по материалам инфекционной клинической больницы (ИКБ) №4 г. Уфы за 2015 год.

Материалы и методы исследования. Всего обследовано 65 пациентов ГЛПС в возрасте от 18 до 73 лет, разделенных на 2 группы: в 1-й группе - 52 человека в возрасте от 18 до 49 лет, в среднем $32,42 \pm 1,16$ лет, во 2-й – 13 человек от 50 лет и старше, в среднем $58,62 \pm 1,76$ лет.

Диагноз заболевания подтвержден у всех больных серологическим методом в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), отмечено нарастание титра специфических антител в 4 и более раза. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, определение уровня креатинина, мочевины в крови, коагулограммы, электролитов крови, анализ мочи по Зимницкому, по Нечипоренко, ультразвуковое исследование почек. В исследуемых группах было 18 женщин (28%) и 47 мужчин (72%). В 1-й группе преобладали мужчины (79%), в старшей возрастной группе количество мужчин и женщин было примерно одинаковым.

Результаты и обсуждение.

Нами проанализированы медицинские карты 65 больных, находившихся на стационарном лечении в диагностическом отделении №8 ИКБ №4 г. Уфы с апреля по октябрь 2015 года с диагнозом: ГЛПС. Структура диагнозов при направлении в больницу в сравниваемых группах существенно отличалась. В возрастной группе 18-49 лет 36 (69%) человек были направлены с диагнозом ГЛПС, 4 чел. (8%) – ОРВИ, 9 (17%) - без диагноза (госпитализированы по самообращению), по 1 случаю - с ротавирусной инфекцией, с лихорадкой неясного генеза и смешанной инфекцией (ГЛПС с сопутствующей лакунарной ангиной). В старшей возрастной группе 12 (92%) человек были направлены с диагнозом: ГЛПС и один человек обратился самостоятельно без диагноза.

При анализе сроков госпитализации в стационар выяснилось, что больные поступали в разные сроки – от 1 до 16 дней от начала заболевания. В 1-й группе в первые 3 дня болезни госпитализированы 10 больных (19%), на 4-5 дни – большая часть (46%), на 6-8 дни – 13 (25%) и на 9-16 дни - 5 пациентов. Таким образом, 2/3 пациентов младшего возраста госпитализированы в стационар относительно рано, в первые 5 дней болезни.

В старшей возрастной группе на 3-й день болезни в стационар направлен только один пациент (7,7%), 6 чел. (46,15%) - на 4-5 дни и почти половина больных (46,15%) – позднее, на 6-8 дни болезни.

Ранее поступление пациентов ГЛПС в стационар (в первые 5 дней болезни) определялось, как правило, острым началом заболевания с выраженной интоксикации, высокой лихорадки и наблюдалось чаще в первой возрастной группе - 34 больных (65,4%). Более поздняя госпитализация регистрировалась во 2-й группе (46%), что обусловлено постепенным началом болезни с умеренного интоксикационного синдрома, субфебрилитета, по-видимому, связанным возрастным иммунодефицитом и слабой ответной реакцией иммунной системы на острую инфекцию [1, 3, 4].

В первой возрастной группе у 44 больных (85%) диагностирована среднетяжелая форма, у 6 - тяжелая и у 2 – легкая форма ГЛПС. Во 2-й группе у всех 13 пациентов диагностировано среднетяжелое течение заболевания.

Анализ клинических особенностей заболевания у обследуемых больных позволил выделить следующие характерные синдромы: интоксикационный, геморрагический, почечный и болевой [1, 3].

Начальный период ГЛПС у больных обеих групп характеризовался развитием синдрома интоксикации, реже диспепсическими расстройствами. В обеих группах больные чаще всего отмечали слабость, головную боль, тяжесть в пояснице, озноб. Треть больных жаловались на жажду, четверть — боли в животе, жидкий стул. Редко отмечались миалгии, артралгии, потливость.

Лихорадка в остром периоде ГЛПС свидетельствует об активной репликации вируса и вирусемии, поэтому её продолжительность косвенно отражает степень активности ответной реакции иммунной системы и элиминации вируса из организма [1, 2]. Поэтому представляет интерес анализ особенностей лихорадочной реакции у больных сравниваемых групп. Её продолжительность сопоставляли у пациентов со средней степенью тяжести заболевания, поскольку у пациентов 2 группы ГЛПС протекала в среднетяжелой форме. При этом выяснено, что лихорадка более 7 дней чаще встречалась во второй возрастной группе – у 7 больных (52%) по сравнению с первой – у 15 (39%). При индивидуальном анализе у больных

первой возрастной группы отмечалось наличие двугорбой и трехволновой температурной кривой. У 9 пациентов (13%) наблюдалась двугорбая температурная кривая, при этом первая волна лихорадки была дольше (4-10 дней), вторая - в виде «свечки» (1-2 дня), только в одном случае трехволновая, убывающая по продолжительности температурная кривая: 6, 3 и 2 дня. Вторая волна лихорадки у 6 больных (67%) развивалась на 6-9 дни болезни, у 2 (33%) - на 10-14 дни и третья волна у 1 больного на 15 день болезни. При изучении клинико-анамнестических данных с целью выяснения причин лихорадки присоединения интеркуррентных заболеваний и бактериальных осложнений не выявлено.

Одним из характерных синдромов ГЛПС, отражающих степень тяжести болезни, является геморрагический, который чаще регистрировался у лиц молодого возраста (28,8%) чем старшего (15,4%), и проявлялся в виде петехий на коже (23,3%), энантемы на мягком небе (15,1%), экхимозов в местах инъекций (17,8%), субсклеральных кровоизлияний (11%). На 3-4-й дни болезни у 8 пациентов (11,0%) отмечалось расстройство зрения в виде тумана, сетки перед глазами, зрение восстанавливалось спустя 2-3 дня [1].

В олигоурический период (разгар болезни) у лиц зрелого возраста чаще определялась гепатомегалия (69,2%) и артериальная гипертензия до 150/100 мм.рт.ст. (9 чел.) Положительный симптом поколачивания отмечался одинаково часто во всех возрастных группах. На фоне продолжительной лихорадки у исследуемых больных четко выявить начало олигоурического периода не всегда удавалось. В первой возрастной группе признаки почечного синдрома появились пораньше: у 20 больных (38,5%) на 6-8 дни болезни, у 32 (61,5%) – позднее 9 дня болезни. В возрастной группе старше 50 лет наблюдалось сравнительно позднее развитие почечного синдрома: только в одном случае (7,7%) – на 6-8 дни, у большинства (92,3%) – на 9, 12-15 дни болезни.

Полиурический период характеризовался полиурией, никтурией, жаждой, сухостью во рту, слабостью [1,2]. При анализе двух возрастных групп выявлено, что выраженная полиурия (более 4,0 л в сутки) встречалась чаще у лиц молодого возраста - 13 (25%) по сравнению со 2-й группой (8%).

К моменту выписки из стационара у реконвалесцентов ГЛПС обеих групп сохранялись сопоставимые по частоте остаточные явления в виде слабости у 20 чел. (31%), тяжести или болей в пояснице – у 8 чел. (12%), головной боли – у 4 чел. (6%) и артериальной гипертензии – у 5 чел. (9%). Проявления астено-вегетативного синдрома чаще наблюдались у больных пожилого возраста. В общем анализе крови у 38,5% больных 2-й и у 15,4% 1-й групп оставался умеренный лейкоцитоз ($10,02 \pm 0,85 \cdot 10^9 / л$), что указывает на более частое сохранение воспалительного процесса у пациентов старшего возраста [1].

Больным назначалось комплексное лечение. Проводилась инфузионная дезинтоксикационная терапия в первые 3-7 дней заболевания глюкозо-солевыми растворами (10% раствор глюкозы, трисоль, ацесоль, стереофундин) в объеме от 400 до 1200 мл в сутки.

Только 10% больным молодого возраста назначалась этиотропная терапия. С этой целью использовались противовирусные препараты: рибавирин, лавомакс. Лавомакс применялся по 1 таблетке (0,125 г.) в первые двое суток, затем по 1 таблетке через день, курс лечения составил 5 дней. Рибавирин назначался по 1 таблетке (200 мг) 5 раз в день (1,0 г. в сутки) в течение 5 дней [4]. Переносимость использованных лекарств была удовлетворительной. Низкий процент охвата этиотропной терапией был обусловлен поздним поступлением больных в стационар. Оценить терапевтическую эффективность противовирусной терапии из-за немногочисленности пролеченных больных не представлялось возможным. Учитывая острое начало болезни, высокую лихорадку, нередко наличие лейкоцитоза, больным назначалась антибиотикотерапия, в основном, препаратами цефалоспоринового ряда (цефазолин, цефтриаксон) в течение 5-7 дней, чаще при поступлении и в периоде полиурии. В 36 случаях в разгар болезни на фоне выраженной интоксикации, артериальной гипотензии применялись глюкокортикостероиды (дексаметазон по 4-16 мг в сутки) в течение 1-3 дней.

Проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия, включавшая витамины, антиоксиданты, спазмолитики, ангиопротекторы, диуретики, НПВС. [4]. Среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре, у пациентов первой группы составило $15,56 \pm 0,34$ и второй группы - $16,08 \pm 0,4$ дней.

Выводы.

1. В сравниваемых двух группах больных ГЛПС преобладала среднетяжелая форма болезни.
2. У пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой заболевание отличается более острым началом и ранним поступлением их в стационар.
3. Клинические проявления ГЛПС у больных молодого возраста по сравнению со старшей возрастной группой характеризуются более короткой лихорадкой, ранним появлением и большей выраженностью почечного, геморрагического синдромов и более полным выздоровлением к выписке из стационара.
4. У пациентов 2-й группы клиника заболевания отличалась сравнительно медленным развитием, продолжительной лихорадкой, умеренной выраженностью поражения

почек, редким развитием геморрагического синдрома, большей частотой сохранения воспалительного процесса в периоде ранней реконвалесценции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / Под ред. акад. АН РБ Р.Ш. Магазова. – Уфа: Гилем, - 2006. – 240 с.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2009. – С. 835-843.
3. Кутдусова А.М., Мурзабаева Р.Т. Особенности иммунного статуса у женщин различных возрастных групп при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Информационный архив. – 2011. – Т.5, №4. – С. 29-33.
4. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина, В.В. Васильева, К.В. Жданова и др. - 3-е издание. - СПб.:Фолиант - 2013, - С. 366-370.

Сведения об авторах

Кутлугужина Фагиля Гаязовна – соискатель, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, кафедра инфекционных болезней с курсом ИДПО, зав. отделением инфекционной клинической больницы №4 г. Уфы, раб.тел. 8(347)2501870, раб. адрес: г. Уфа, ул.Запотоцкого, д.37. ГБУЗ РБ Инфекционная клиническая больница №4.

сот.т. 89174412321; e-mail: kir9018139197@yandex.ru

Мурзабаева Расима Тимеряровна – д.м.н., профессор кафедры, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, кафедра инфекционных болезней с курсом ИДПО, раб. тел. 2501883, доп.2-94; раб. адрес: г. Уфа, ул. Запотоцкого, д.37, корпус 4. сот.т. 89174664831; e-mail: rmurzabaeva@yandex.ru.

Ефимова Эльза Юрьевна – интерн, ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, кафедра инфекционных болезней с курсом ИДПО, раб. адрес: г. Уфа, ул. Запотоцкого, д.37, корпус 4. сот.т. 89656501425; e-mail: infipobgmu@yandex.ru

УДК 616.993-314.14 (470.57)

© А.Р. Мавзютов, А.И. Кобяков, Т.В. Кайданек, Ю.М. Никаноров, Р.Р. Фаттахова, 2016

А.Р. МАВЗЮТОВ¹, А.И. КОБЯКОВ^{1,2}, Т.В. КАЙДАНЕК¹, Ю.М. НИКАНОРОВ^{1,3},
Р.Р. ФАТТАХОВА¹

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ САНИТАРНО-
ПАРАЗИТОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

¹ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Минздрава России, г. Уфа; Россия

²ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан, г. Уфа; Россия

³ФГБУН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, г. Уфа; Россия

Резюме. В работе актуализируется необходимость разработки новых методических подходов, ориентированных на совершенствование лабораторной подсистемы эпидемиологического надзора на санитарном состоянии объектов внешней среды. Обращается внимание на крайне низкую эффективность используемых методов в области санитарно-паразитологических исследований, при которых доля положительных находок, например, *G.lamblia* в образцах составляет 0,03-0,11%, тогда как по другим данным доля санитарно-неблагополучных проб воды водоемов для различных микроорганизмов (бактерии, вирусы, простейшие) может достигать 7-22%. Приводятся аргументы в пользу перспективности молекулярно-генетических методов. Обозначены имеющиеся сложности и показаны пути решения поставленной задачи.

Ключевые слова: Санитарно-паразитологические исследования, объекты внешней среды, ПЦР, *G.lamblia*.

A.R. MAVZYUTOV¹, A.I. KOPYAKOV^{1,2}, T.V. KAYDANEK¹,

YU.M. NIKANOROV^{1,3}, R.R. FATTA KHOVA¹

WAYS TO INCREASE THE EFFICIENCY OF SANITARY PARASITOLOGICAL
CONTROL OF THE LENS ENVIRONMENT

¹Bashkir State Medical University, Ufa; Russia

²Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Bashkortostan, Ufa; Russia

³Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa; Russia

Abstract. The paper actualizes the need to develop new methodological approaches, focused on improving laboratory surveillance subsystem on the sanitary condition of the environment objects. Attention is drawn to the extremely low efficiency of the methods used in the field of sanitary and parasitological studies, in which the proportion of positive findings, for example,

G.lamblia is 0,03-0,11% of the samples, while the share of other sources of sanitary and water samples troubled waters for different microorganisms (bacteria, viruses, protozoa) can reach 7-22%. Arguments in favor of the prospect of molecular genetic methods. Marked existing difficulties and the ways of solving the problem.

Keywords. *Sanitary and parasitological studies of the environment objects, PCR, G.lamblia.*

Актуальность. Протозойные инвазии до настоящего времени представляют собой серьёзную угрозу благополучию населения, нередко приобретают эпидемический характер, поскольку важным аспектом их распространения могут служить объекты внешней среды. В частности даже в США в 2011-2012 гг. официально было зарегистрировано 16868 и 15223 случаев соответственно (98.8% подтверждены лабораторно). В 1.5% и 1.3% случаев указанных заболеваний носили характер вспышек, заболеваемость составила 6.4 и 5.8 на 100000 населения соответственно. Преимущественно поражались дети в возрасте 1-4 и 5-9 лет и взрослые - 45-49 лет [31].

Цель исследования. Рассмотреть необходимость внедрения новых, более информативных методов диагностики заболеваний человека, в частности ПЦР [9, 36].

Материалы и методы. Профилактический контроль за состоянием объектов внешней среды в настоящее время осуществляется в соответствии с СанПиН 3.2.3215-14 "Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации", утвержденными постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 августа 2014 г. N50. Нами была проанализирована многолетняя динамика случаев выявления *Giardia lamblia* во внешней среде за период 2011-2015 гг в Республике Башкортостан (по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в РБ»). Исследованы пробы воды централизованной, нецентрализованной, поверхностных водных объектов, плавательных бассейнов, а также сточных вод, песка, почвы, продовольствия и смывы (Рис. 1).

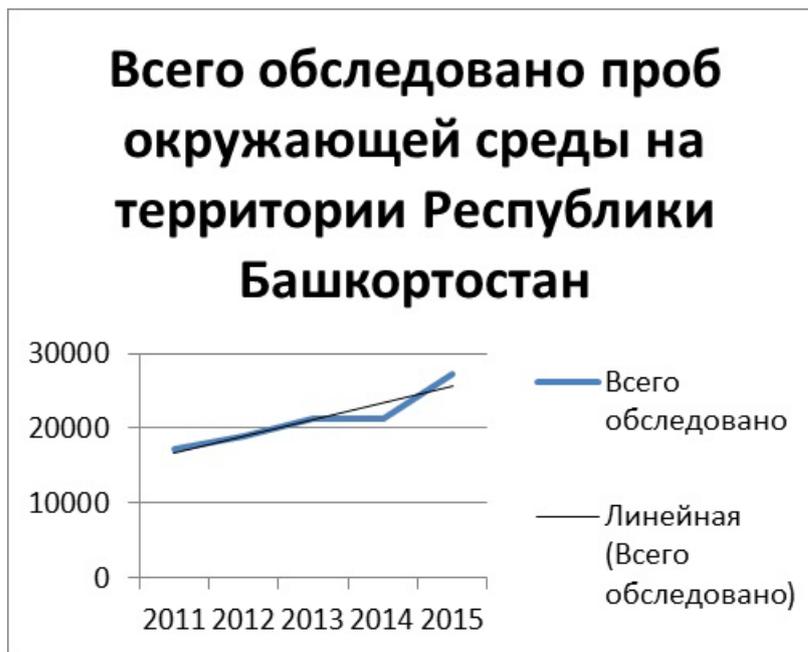


Рисунок 1. Количество проб объектов окружающей среды, исследованных на обсемененность возбудителями паразитарных заболеваний за период 2011-2015 гг.

Несмотря на увеличение общего количества исследований с 17279 проб в 2011 году до 27209 в 2015 году, доля положительных находок *G.lamblia* в исследованных образцах не превышала 0,03-0,11%, отмечена тенденция к снижению выявляемости (Рис. 2).

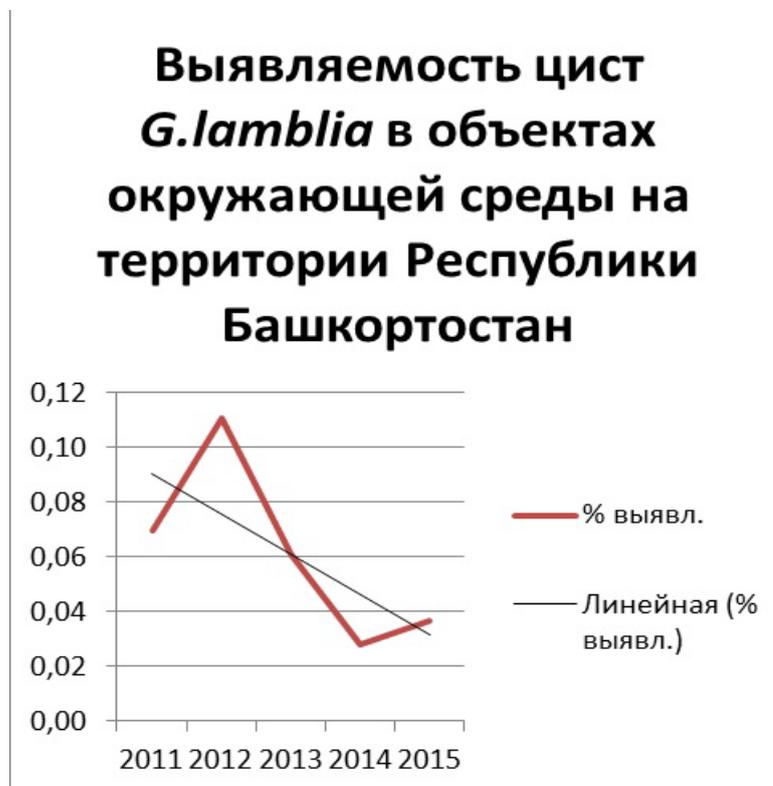


Рисунок 2. Частота обнаружения *G.lamblia* в пробах объектов внешней среды на территории РБ в 2011-2015 гг.

Анализ аналогичных зарубежных данных свидетельствует, что доля санитарно-неблагополучных проб воды водоемов для различных микроорганизмов (бактерии, вирусы, простейшие) может составлять от 7 до 22% [41]. Одной из причин существенного расхождения указанного с официальными данными может служить использование «...с целью диагностики паразитарных заболеваний в 90% малоэффективных методов (метод Като и Миура, Калантарян, Фюллеборна, нативный мазок, Красильникова) которые не отвечают реальной ситуации» [1, 2].

Результаты и обсуждение. Внедрение новых, более информативных методов диагностики заболеваний человека - непростая задача. Это связано с особенностями биологии кишечных форм простейших и спецификой их лабораторной детекции. Имеются сложности экстракции нуклеиновых кислот из фекалий, т.к. все используемые в паразитологии способы консервации фекалий снижают чувствительность и специфичность ПЦР [16]. В итоге оптимальным признано охлаждение образцов и хранение их при -20°C [26, 29]. Хорошие результаты на этапе экстракции ДНК из фекалий при кишечных формах протозойных инвазий были получены при использовании протеиназы К и нагревания [32]. Эффективным и по скорости и по чувствительности признан один из коммерческих наборов (QIAGEN) [13, 14, 17, 19, 21, 30, 37, 38].

Наиболее перспективны молекулярно-генетические методы для санитарно-паразитологического исследования проб окружающей среды, имеющих низкую обсемененность [4, 18]. Пробоподготовка в данном случае предполагает обогащение исследуемого материала. Для воды показана эффективность обогащения материала седиментацией и использование иммуномагнитных частиц [8, 24], минимальный порог чувствительности ПЦР при этом для *Cryptosporidium spp* и *Giardia spp* может составлять 10 цист [35]. Однако чувствительность ПЦР существенно снижает наличие в материале ингибиторов ПЦР [3]. При исследовании объектов внешней среды задача усложняется присутствием непостоянных варьирующих по химическому составу ингибиторов. Однако их влияние может быть нивелировано методами предварительного обогащения и применением инактиваторов ингибиторов ПЦР, например, нативной сыворотки быка [7, 23, 33].

Принципиальной особенностью требований к ПЦР в санитарной паразитологии является необходимость количественных данных, для получения которых необходимы соответствующие ДНК-мишени [40]. Показана возможность детекции *G.lambliа* методами гибридизации при использовании в качестве мишени родоспецифичного гена рРНК малой субъединицы рибосом [5]. Для видоспецифической дифференцировки лямблий эффективно

использовался ген бета-гиардина [27], однако эта мишень не обеспечивала подсчет цист лямблий в образцах воды. Получение количественных данных об обсемененности образцов воды стало возможным после внедрения в практику ПЦР в реальном времени [20].

Определенные трудности внедрения ПЦР были связаны с дифференцировкой жизнеспособных вариантов простейших [15], представляющих инфекционную опасность. Указанное удалось преодолеть использованием в качестве мишени термоиндуцируемых генов - hsp70 [6] и бета-гиардина [28] *G.lamblia*. Имеется опыт дифференцировки жизнеспособных простейших по транскрипционной активности и наличию мРНК гена бета-гиардина, однако, неудачный ввиду низкой специфичности [12]. Определенные перспективы связывают с разработкой модификации ПЦР с обратной транскрипцией в формате real-time [10]. В санитарной паразитологии точкой приложения ПЦР является генотипирование [34]. Для этого показана возможность генотипирования *Giardia lamblia* по рРНК [22, 39, 42], гену tim [11], гену гиардина [27] и гену бета-тубулина [25].

Вывод. Таким образом, в настоящее время для разработки новой методологии санитарно-паразитологических исследований объектов окружающей среды на *Giardia lamblia* имеются необходимые предпосылки. Дополнение существующей лабораторно-инструментальной базы новыми амплификационными методами позволит повысить эффективность лабораторной составляющей диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за лямблиозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузеева Т.М. Ситуация по паразитарным заболеваниям в Российской Федерации. // Молекулярная диагностика. - 2014; - 1: - С. 543-544.
2. Кайданек Т.В., Мухаметзянов А.М., Асылгареева Г.М., Кобяков А.И., Мавзютов А.Р. Анализ заболеваемости наиболее распространенными паразитами в Республике Башкортостан. // Медицинский вестник Башкортостана. - 2015; - 10(1): - С. 10-14.
3. Мавзютов А.Р., Бондаренко В.М., Латкин А.Т. Ингибиторы полимеразной цепной реакции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии - 2003; - 3: - С. 93-98.
4. Abara W., Wilson S.M., Burwell K. Environmental Justice and Infectious Disease: Gaps, Issues, and Research Needs. // Environmental Justice. - 2012; - 5(1): - P. 8-20.
5. Abbaszadegan M., Gerba C.P., Rose J.B. Detection of Giardia cysts with a cDNA probe and application to water samples. // Applied Environmental Microbiology. - 1991; - 57: - P. 927-931.
6. Abbaszadegan M., Huber M.S., Gerba C.P., Pepper I.L. Detection of viable Giardia cysts by amplification of heat shock induced mRNA // Applied Environmental Microbiology. - 1997; - 63: - P. 324-328.
7. Adamska M., Leońska-Duniec A., Maciejewska A., Sawczuk M., Skotarczak B. Recovery of DNA of Giardia intestinalis cysts from surface water concentrates measured with PCR and real-time PCR. // Parasite. - 2011; - 18: - P. 341-343.

8. Agency USEP., editor. Method 1623: Cryptosporidium and Giardia in Water by Filtration/IMS/ FA. <http://www.epa.gov/microbes/1623de05.pdf>2005.
9. Ajjampur S.S., Rajendran P., Ramani S., Banerjee I., Monica B., Sankaran P., et al. Closing the diarrhoea diagnostic gap in Indian children by the application of molecular techniques. // *J Med Microbiol.* - 2008; - 57: - P. 1364–1368.
10. Baque R.H., Gilliam A.O., Robles L.D., Jakubowski W., Slifko T.R. A real-time RT-PCR method to detect viable Giardia lamblia cysts in environmental waters. // *Water research.* - 2011; - 45 (10): - P. 3175-3184.
11. Baruch A.C., Isaac-Renton J., Adam R.D. The molecular epidemiology of Giardia lamblia: a sequence-based approach. // *J Infect Dis,* - 1996; - 174: - P. 233-236.
12. Bertrand I., Maux M., Helmi K., Hoffman L., Schwartzbrod J., Cauchie H.M., Quantification of Giardia transcripts during in vitro excystation: interest for estimation of cyst viability. // *Water Research.* - 2009; - 43: - P. 2728-2738.
13. Evangelopoulos A., Spanakos G., Patsoula E., Vakalis N., Legakis N. A nested, multiplex, PCR assay for the simultaneous detection and differentiation of Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar in faeces. *Ann.Trop. // Med. Parasitol.* - 2000; - 94(3): - P. 233–240.
14. Evangelopoulos A., Legakis N., Vakalis N. Microscopy, PCR and ELISA applied to the epidemiology of amoebiasis in Greece. // *Parasitol.Int.* - 2001. - 50: - P. 185–189.
15. Fontaine M., Guillot E. Study of 18S rRNA and rDNA stability by real-time RT-PCR in heat-inactivated Cryptosporidium parvum oocysts. *FEMS // Microbiol. Lett.* - 2003; - 226: - P. 237–243.
16. Fotedar R., Stark D., Beebe N., Marriott D., Ellis J., Harkness J. Laboratory Diagnostic Techniques for Entamoeba Species // *Clinical Microbiology Reviews* - 2007; - 20 (3): - P. 511–532.
17. Freitas M.A., Vianna E.N., Martins A.S., Silva E.F., Pesquero J.L., Gomes M.A. A single step duplex PCR to distinguish Entamoeba histolytica from Entamoeba dispar. // *Parasitology.* - 2004; - 128: - P. 625–628.
18. Gomez-Couso H., Freire-Santos F., Amar C.F.L., Grant K.A., Williamson K., Ares-Mazas M.E. et al. Detection of Cryptosporidium and Giardia in molluscan shellfish by multiplexed nested-PCR. *Int. // J. Food Microbiol.* - 2004. - 91: - P. 279–288.
19. Gonin P., Trudel L. Detection and differentiation of Entamoeba histolytica and Entamoeba dispar isolates in clinical samples by PCR and enzyme-linked immunosorbent assay. // *J. Clin. Microbiol.* - 2003; - 41: - P. 237–241.
20. Guy R.A., Payment P., Krull U.J., Horgen P.A. Real-time PCR for quantification of Giardia and Cryptosporidium in environmental water samples and sewage. // *Applied Environmental Microbiology.* - 2003; - 69: - P. 5178-5185.
21. Heckendorn F., NGoran E.K., Felgar I., Vounatsou P., Yapi A., Oettli A. et al. Species-specific field-testing of Entamoeba spp. in an area of high endemicity. // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* - 2002; - 96: - P. 521–528.
22. Hopkins R.M., Meloni B.P., Groth D.M., Wetherall J.D., Reynoldsonm J.A., Thompson R.C. Ribosomal RNA sequencing reveals differences between the genotypes of Giardia isolates recovered from humans and animals in Germany. // *J Parasitol.* - 1997; - 83: - P. 44-51.
23. Jiang J., Alderisio K.A., Singh A., Xiao L. Development of procedures for direct extraction of Cryptosporidium DNA from water concentrates and for relief of PCR inhibitors. // *Applied and Environmental Microbiology.* - 2005; - 71 (3): - P. 1135-1141.

24. Johnson D.W., Pieniazek N.J., Griffin D.W., Misener L., Rose J.B. Development of a PCR protocol for sensitive detection of *Cryptosporidium* oocysts in water samples. // *Appl Environ Microbiol.* - 1995; - 61: - P. 3849–3855.
25. Kim J., Shin M.H., Song K.J., Park S.J. Evaluation of α -Tubulin as an Antigenic and Molecular Probe to Detect *Giardia lamblia*. Korean. // *J Parasitol.* - 2009; - 47 (3): - P. 287-291.
26. Lebbad M., Svard S.G. PCR differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* from patients with amoeba infection initially diagnosed by microscopy. *Scand. // J. Infect. Dis.* - 2005; - 37: - P. 680–685.
27. Mahbubani M.H., Bej A.K., Perlin M., Schafer III F.W., Jakubowski W., Atlas R.M. Differentiation of *Giardia duodenalis* from other *Giardia* spp. by using polymerase chain reaction and gene probes. // *J Clin Microbiol.* - 1992; - 30: - P. 74-78.
28. Mahbubani M.H., Bej A.K., Perlin M., Schaefer F.W., Jakubowski W., Atlas R.M. Detection of *Giardia* cysts by using the polymerase chain reaction and distinguishing live from dead cysts. // *Applied Environmental Microbiology.* - 1991; - 57: - P. 3456-3461.
29. Nunez Y.O., Fernandez M.A., Torres-Nunez D., Silva J.A., Montano I., Maestre J.L. et al. Multiplex polymerase chain reaction amplification and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* DNA from stool samples. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2001; - 64: - P. 293–297.
30. Paglia M.G., Visca P. An improved PCR-based method for detection and differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* in formalin-fixed stools. // *Acta Trop.* - 2004; - 92: - P. 273–277.
31. Painter J.E., Gargano J.W., Collier S.A., Yoder J.S. Giardiasis surveillance - United States, 2011-2012. // *MMWR.* - 2015; - 64(3): - P. 15-25.
32. Roy S., Kabir M., Mondal D., Ali I.K., Petri W.A.Jr., Haque R. Real-time-PCR assay for diagnosis of *Entamoeba histolytica* infection. // *Clin. Microbiol.* - 2005; - 43: - P. 2168–2172.
33. Schriewer A., Wehlmann A., Wuertz S. Improving qPCR efficiency in environmental samples by selective removal of humic acids with DAX-8. // *Journal of Microbiological Methods.* - 2011; - 85: - P. 16-21.
34. Singh B. Molecular methods for diagnosis and epidemiological studies of parasitic infections. // *International Journal for Parasitology.* - 1997; - 27: - P. 1135-1145.
35. Stroup S., Tongjai S., Swai N., Maro A., Kibiki G., Houpt E.R. Dual probe DNA capture for sensitive real-time PCR detection of *Cryptosporidium* and *Giardia*. // *Mol Cell Probes.* - 2012; - 26 (2): - P. 104–106.
36. ten Hove R., Schuurman T., Kooistra M., Moller L., van Lieshout L., Verweij J.J. Detection of diarrhoea-causing protozoa in general practice patients in The Netherlands by multiplex real-time PCR. // *Clin Microbiol Infect.* - 2007; - 13: - P. 1001–1007.
37. Verweij J.J., Blotkamp J. Brienens E.A., Aguirre A., Polderman A.M. Differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* cysts using polymerase chain reaction on DNA isolated from faeces with spin columns. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2000; - 19: - P. 358–361.
38. Verweij J.J., van Lieshout L., Blotkamp C., Brienens E.A., van Duivenvoorden S., van Esbroeck M. et al. Differentiation of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* using PCR-SHELA and comparison of antibody response. // *Arch. Med. Res.* - 2000; - 31: - P. 44–46.

39. Weiss J.B., van Keulen H., Nash T.E. Classification of subgroups of *Giardia lamblia* based upon ribosomal RNA gene sequence using polymerase chain reaction. // *Mol Biochem Parasitol.* - 1992; - 54: - P. 73-86.
40. Wiedenmann A., Kruger P., Botzenhart K. PCR detection of *Cryptosporidium parvum* in environmental samples—a review of published protocols and current developments. // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* - 1998; - 21: - P. 150–166.
41. Wilkes G., Brassard J., Edge T.A., Gannon V., Jokinen C.C., Jones T.H. et al. Bacteria, viruses, and parasites in an intermittent stream protected from and exposed to pasturing cattle: prevalence, densities, and quantitative microbial risk assessment. // *Water Res.* - 2013; - 47(16): - P. 6244-6257.
42. Yong T.S., Park S.J., Hwang U.W., Yang H.W., Lee K., Min D.Y. et al. Ribosomal DNA sequencing for genotyping of *Giardia lamblia* recovered from humans in China and Korea. // *J. Parasitol.* - 2000; - 86: - P. 887-891.

Сведения об авторах

Мавзютов Айрат Радикович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии, профессор кафедры лабораторной диагностики ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, E-mail: ufalab@mail.ru

Кобяков Алексей Иванович, зав.микробиологическим отделом ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан», аспирант кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России

Кайданек Тамара Вячеславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России

Никаноров Юрий Михайлович, с.н.с., кандидат биологических наук. ФГБУН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН

Фаттахова Радмила студентка 4 курса МПФ и МБ (060301 – Биология) ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России

УДК 616.36-002

© В.А. Мартынов, Л.Г. Жданович, Е.А. Карасева, К.А. Агеева, 2016

В.А. МАРТЫНОВ, Л.Г. ЖДАНОВИЧ, Е.А. КАРАСЕВА, К.А. АГЕЕВА
МОНИТОРИНГ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет имени академика
И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Рязань, Россия

Аннотация. В работе проанализированы побочные явления (ПЯ) комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) хронического вирусного гепатита С (ХВГС).

Наблюдались 50 пациентов с диагнозом ХВГС, получавшие комбинированную ПВТ: пегинтерферон альфа-2b 1,5 мкг/кг/нед (подкожно) и рибавирин 15 мг/кг/сутки с регулярным мониторингом ответа на лечение. Преимущественно у пациентов были выявлены следующие ПЯ: гриппоподобный синдром; депрессия; астенический синдром; диспепсия; нарушение функции щитовидной железы; гематологические ПЯ (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Некоторые ПЯ (астенический, гриппоподобный синдром, депрессия и др.) корригировались назначением дополнительных лекарственных средств. При появлении ПЯ: $Hb < 100$ г/л, лейкопения $< 1,5 \times 10^9$ /л доза ПВТ снижалась. Своевременная диагностика нежелательных эффектов на фоне ПВТ, а также коррекция ПВТ, позволила пациентам успешно завершить начатое лечение.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С (ХВГС); комбинированная противовирусная терапия; побочные явления.

V.A. MARTYNOV, L.G. ZHDANOVICH, E.A. KARASEV, K.A. AGEEVA
MONITORING OF SIDE EFFECTS OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC VIRAL
HEPATITIS C

Ryazan State Medical University named after acad. I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

Abstract. This is analysis of side effects (SE) of combined antiviral therapy (AVT) of chronic viral hepatitis C (HCV). There were 50 patients with HCV, which received standard AVT: peginterferon alpha-2b 1,5 μ g/kg/week (subcutaneously) and ribavirin 15 mg/kg/days with regular monitoring of the answer to treatment. Predominantly SE were the following: flu-like syndrome, depression, asthenia, dispepsiya, violation of function of a thyroid gland, hematological SE (anemia, leukopeniya, thrombocytopenia). Some SE (asthenia, flu-like symptoms, depression, etc.) corrected the appointment of additional drugs. We decreased the dose of AVT if patients had the

level of Hb < 100 g/l and leukopenia < 1.5 x 10⁹/l. Well-timed diagnostics and correction of side effects of antiviral therapy HCV allowed patients to finish the begun treatment successfully.

Keywords: *chronic viral hepatitis C (HCV); combination antiviral therapy; side effects.*

Актуальность. В настоящее время хронический вирусный гепатит С (ХВГС) остается одной из актуальных проблем отечественной и мировой медицины. По данным исследований распространенность данного заболевания в мире составляет около 3% [1, 2]. Проблема этиотропного лечения ХВГС, несмотря на большое количество исследований, по-прежнему остается актуальной и до конца не решена. Широкое применение противовирусной терапии (ПВТ) ограничивает высокая стоимость препаратов и большое количество побочных явлений (ПЯ), которые требуют своевременной диагностики и коррекции лечения.

Целью проведения этиотропной терапии ХВГС является подавление вирусной репликации, элиминация вируса из организма и, соответственно, прекращение инфекционного процесса. Даже отсутствие вирусологического эффекта при специфической терапии приводит к замедлению прогрессирования заболевания, стабилизации или регрессии патологических изменений в печени, предупреждению формирования цирроза печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы, что в свою очередь повышает качество жизни.

Современным стандартом лечения хронического гепатита С является сочетание пегилированных интерферонов (ПИ) и рибавирина [3, 4], которое у 54-80% пациентов приводит к достижению устойчивого вирусологического ответа [5, 6].

В целом, около 5% больных вынуждены отказаться от специфического противовирусного лечения на начальном этапе лечения из-за многочисленных ПЯ, а 20% не доводят его до конца [2, 7]. Побочные эффекты интерферона и рибавирина иногда вынуждают временно или постоянно снижать их дозы, или отменять препараты. Некоторыми исследователями показано, что для достижения устойчивого вирусологического ответа необходимо получение пациентами не менее 2/3 дозы ПИ и рибавирина, поэтому эффективность комбинированной ПВТ (КПВТ) напрямую зависит от наличия ПЯ и возможности их коррекции [10, 11].

Некоторые побочные эффекты не требуют медикаментозной терапии, так как носят легкий или среднетяжелый характер, другие - тяжелый и угрожающий жизни характер, когда необходима специфическая коррекция. Как правило, большинство ПЯ полностью исчезает после окончания противовирусной терапии без применения симптоматической терапии.

Основными побочными эффектами, описанными в литературе, являются: гриппоподобный, диспепсический, неврологический и астеновегетативный синдромы; гематологические изменения; снижение массы тела; выпадение волос; огрубение кожи;

аллергические реакции различной степени выраженности; местная реакция в области введения интерферонов; аутоиммунные поражения, в том числе и нарушения функции щитовидной железы [8, 9, 12].

Целью данного исследования было изучение побочных явлений комбинированной ПВТ.

Материалы и методы. Нами наблюдались 50 пациентов с установленным диагнозом ХВГС, которые получали КПВТ. Диагноз был подтвержден согласно общепринятым методикам.

До начала терапии всем пациентам проводилось определение генотипа вируса гепатита С, а также уровень вирусной нагрузки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» (с чувствительностью тест-систем 50 копий/мл), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови, уровень гормонов щитовидной железы, сканирование печени.

Продолжительность лечения для пациентов, инфицированных генотипом 1b вирусного гепатита С или при наличии у больного цирроза печени, составила 48 недель; для пациентов, инфицированных генотипом 2 и 3a, - 24 недели., КПВТ включала комбинацию: пегинтерферон альфа-2b (ПИ- α -2 β) 1,5 мкг/кг/нед (подкожно) и рибавирин 15 мг/кг/сутки с регулярным мониторингом ответа на лечение согласно рекомендациям по ведению пациентов с ХВГС.

Результаты. У пациентов были выявлены следующие ПЯ: 1) гриппоподобный синдром - в 94% случаев, корректируемый приемом НПВС в стандартной дозировке до 3 раз/сутки; 2) депрессия - в 14% случаев, для её устранения назначался афобазол 0,01 г. - 3 раза/день; 3) астенический синдром в большей или меньшей степени выраженности наблюдался у 100% больных; 4) диспепсия - у 6%; 5) нарушение функции щитовидной железы - у 10% пациентов, не требующее коррекционной терапии; 6) кашель - в 2% случаев; 7) реакция в месте введения интерферона (раздражение, покраснение, шелушение кожи) - 8%; 8) кожные проявления (сухость, зуд, высыпания) - 6%; 9) выпадение волос (преимущественно поредение и хрупкость) - 6%; 10) потеря веса - 8%.

Также во время ПВТ наблюдались гематологические ПЯ. Анемия встречалась в 38% (преимущественно легкой степени), как ПЯ рибавирина. При снижении уровня гемоглобина <100 г/л, доза рибавирина снижалась до 600 мг/сут. При выявлении легкой анемии назначался адеметионин 800 мг/д, что позволило у части больных проводить КПВТ без снижения дозы рибавирина. Лейкопения наблюдалась в 40% случаев и была связана с действием ПИ- α -2 β . При снижении лейкоцитов <1,5 \times 10⁹/л доза ПИ - α -2 β уменьшалась в 2

раза. Пациентам с лейкопенией назначался ликопад, при этом повышалось число лейкоцитов, и у некоторых пациентов исключалась необходимость коррекции дозы ПИ- α -2 β . Тромбоцитопения, связанная с ПИ- α -2 β , встречалась у 28% больных. Для коррекции гематологических осложнений ПВТ возможно назначение биологических стимуляторов гемопоэза, но это существенно повышает стоимость лечения.

Заключение.

1) Комбинированная противовирусная терапия ХВГС сопровождалась появлением у больных нежелательных явлений.

2) Такие побочные эффекты как астенический, гриппоподобный синдром, депрессия и др., корректировались назначением дополнительных лекарственных средств.

3) Появление таких побочных эффектов, как снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л, лейкопения менее $1,5 \times 10^9$ /л, требовало снижения дозы противовирусных препаратов.

4) Своевременная диагностика нежелательных эффектов на фоне КПВТ, а также коррекция КПВТ, позволила пациентам продолжить начатое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferenci P., Fried M., Shiffman M. et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 43. – P. 425–433.
2. Fried M.W. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. // Hepatology. - 2002. - P. 237-244.
3. Hadziyannis S.J., Sette H.Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. // Ann. Intern. Med. - 2004; - 140: - P. 346–355.
4. Lai M.Y., Kao J.H., Yang P.M. et al. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. // Gastroenterology - 1996; - 111: - P. 1307–1312.
5. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. // Lancet - 2001; - 358: - P. 958–965.
6. Mc Hutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. // N. Engl. J. Med. - 1998; - 339: - P. 1485–1492.
7. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. // NIH Consensus State Sci Statements - 2002; - 19: - P. 1–46.

8. Okanoue T., Sakamoto S., Itoh Y. et al. Side effects of high dose interferon therapy for chronic hepatitis C. // J. Hepatol. - 1996; - 25: - P. 283–291.
9. Tran H.A., Attia J.R., Jones T.L., Batey R.G. Pegylated interferon-alpha2beta in combination with ribavirin does not aggravate thyroid dysfunction in comparison

Сведения об авторах

Мартынов Владимир Александрович, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом инфектологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ, 390005, г. Рязань, ул. Семашко, д. 3, корпус 3

Жданович Людмила Геннадьевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом инфектологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ, 390005, г. Рязань, ул. Семашко, д. 3, корпус 3

Карасева Елена Александровна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом инфектологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ, 390005, г. Рязань, ул. Семашко, д. 3, корпус 3

Агеева Кира Александровна, ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом инфектологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ, 390005, г. Рязань, ул. Семашко, д. 3, корпус 3, 89206369976, inf-disease@mail.ru

УДК 616.24:578.828

© О.А. Плотникова, А.Р. Мавзютов, 2016

О.А. ПЛОТНИКОВА², А.Р. МАВЗЮТОВ¹

НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ МИКОБАКТЕРИОЗЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹ГБОУ ВПО БГМУ Башкирский государственный медицинский университет

Минздрава России, г. Уфа; Россия

²ГБУЗ РКПТД Белорецкий филиал, г. Белорецк; Россия

Резюме. В работе проведены клинико-рентгенологические параллели между туберкулезом и микобактериозами, которым наиболее часто подвержены ВИЧ-инфицированные пациенты. Показано сходство клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза и микобактериоза, что существенно затрудняет клиническую дифференцировку заболеваний, вызванных нетуберкулезными микобактериями. В частности при микобактериозах у ВИЧ - инфицированных, несмотря на профилактическое лечение, показаны диссеминированные поражения легких с неблагоприятным прогнозом. Отсутствие информативных методов детекции нетуберкулезных микобактерий, широко распространенных во внешней среде, существенно затрудняет организацию и проведение эпидемиологического мониторинга микобактериоза в нашей стране, что повышает соответствующие риски для иммуносупрессированных пациентов.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, туберкулез, ВИЧ-инфекция.

O.A. PLOTNIKOVA², A.R. MAVZYUTOV¹

NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS IN HIV INFECTION

¹Bashkir State Medical University, Ufa; Russia

²GBUZ RKPTD, Beloretsk; Russia

Summary. The work carried out clinical and radiographic parallels between TB and MAI, which most often exposed to HIV-infected patients. The similarity of clinical and radiological manifestations of tuberculosis and mycobacteriosis, which greatly complicates the clinical differentiation of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. In particular, when mycobacteriosis in HIV - infected despite prophylaxis, showing disseminated lung disease with a poor prognosis. The lack of informative methods for the detection of nontuberculous mycobacteria, which are widespread in the environment, makes it difficult to organize and conduct epidemiological monitoring mycobacteriosis in our country, which increases the risks related to immunocompromised patients.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, tuberculosis, HIV infection.

Введение. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора на основании данных, предоставленных территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД, общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации на 31 декабря 2015 г., достигло 1006388 человек (по предварительным данным на 03.02.2016 г.). Из них 212579 человек умерло по разным причинам, в т.ч. 27564 - в 2015 году, что на 12,9% больше, чем за аналогичный период 2014 г. Таким образом эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции продолжает ухудшаться.

Частой причиной неблагоприятных исходов у ВИЧ-инфицированных являются СПИД-индикаторные заболевания, в частности туберкулез и нетуберкулезные микобактериозы [1].

Относительно туберкулеза ситуация в целом находится под контролем соответствующих служб, тогда как клинико-эпидемиологические аспекты нетуберкулезных микобактериозов до настоящего времени продолжают оставаться недостаточно разработанными. В определённой степени это связано с тем, что нетуберкулезные микобактерии (НТМ) представляют собой гетерогенную группу, включающую порядка 169 видов микобактерий, основным природным резервуаром которых являются почва, вода, дикие и домашние животные. Их выявление в клинических образцах нередко расценивается как контаминация и не учитывается должным образом [2, 3]. Однако в последние годы все больше данных за то, что микобактерии, сгруппированные как *Mycobacterium Avium complex* (MAC) имеют существенно большее клиническое значение, нежели сапрофиты, в особенности для ВИЧ-инфицированных пациентов [5-8; 10].

Исходя из вышеизложенного целью настоящего исследования явилась характеристика клинико-рентгенологических особенностей течения микобактериозов у ВИЧ-инфицированных для повышения настороженности соответствующих специалистов в отношении указанных инфекций.

Материалы и методы.

Нами было обследовано 20 больных, направленных в ГБУЗ РКПТД Белорецкий филиал, с подозрением на туберкулез, или же с уже установленным диагнозом и клинически значимой иммуносупрессией – ВИЧ инфекцией.

Клинически подозрение на нетуберкулезный микобактериоз возникало при наличии следующих критериев:

Клинические – симптоматика поражения легких, очаговые или полостные изменения на R-грамме, мультифокальные бронхоэктазы в сочетании с множественными мелкими очагами по данным компьютерной томографии, обоснованное исключение иных диагнозов.

Микробиологические - два и более положительных результата в ходе культурального исследования мокроты на нетуберкулезные микобактерии или хотя бы один положительный результат бактериологического исследования на нетуберкулезные микобактерии на бронхоальвеолярной лаважной жидкости или промывных вод бронхов; специфические гистопатологические изменения в биоптатах трахеобронхиального или легочного происхождения (гранулематозное воспаление, выявление кислотоустойчивых микобактерий)

Результаты и обсуждение.

В соответствии с вышеизложенными критериями в группу наблюдения было включено 20 пациентов, среди которых преобладали мужчины (85%) в возрасте от 29 до 58 лет. В 80% случаев пациенты жаловались на длительную, в течение нескольких месяцев лихорадку, в 60% - на снижение массы тела, в 30% - на боль в области грудной клетки и кровь в мокроте (20%).

Рентгенологически были выявлены изменения, характерные для туберкулеза. Однако у части больных обнаруживались одиночные тонкостенные каверны, без следов бронхогенной диссеминации, с незначительной инфильтрацией близлежащих тканей. Отмечались множественные локальные бронхоэктазы и каверны в верхнедолевых сегментах легкого.

В специальной литературе наиболее представлены данные о роли в качестве основных возбудителей нетуберкулезных микобактериозов *Mycobacterium avium* - complex (*M. avium* и *M. intracellulare*). Полагают, что колонизация указанными микроорганизмами респираторного тракта преимущественно связана с медицинскими процедурами у иммунокомпрометированных пациентов, патологический процесс имеет склонность к генерализации с поражением различных органов и тканей даже на ранних стадиях болезни. Первичный очаг локализован в легких, возбудитель нередко выявляется культуральным методом. Клинические, рентгенологические и морфологические изменения не имеют специфики и схожи с наблюдаемыми при туберкулезе [4].

В соответствии с классификацией поражений легких при нетуберкулезных заболеваниях, вызванных *Mycobacterium avium* - complex достоверно от туберкулеза удастся дифференцировать лишь первый тип легочной патологии - свежая солитарная каверна, чаще тонкостенная с перикавитарной инфильтрацией или казеозными изменениями.

Тогда как поражения 2 типа - склеротически измененная каверна и 3 тип – каверны с фиброзно кавернозными изменениями от туберкулезного поражения отличить сложно [9].

Согласно полученным нами данным при нетуберкулезном микобактериозе рентгенологически в 5 случаях выявлены полостные и фокусные образования, в 7 - изменения плевральных листков (рис.1), в 3 – кальцинаты (рис.2), в 3 - грубая и ячеистая деформация легочного рисунка (рис.3), в 2 - смещение корней легких, по 2 случая – гидроторакса и пневмосклероза (рис.4).



Рисунок 1. Изменения плевральных листков при нетуберкулезном микобактериозе.



Рисунок 2. Кальцинаты при нетуберкулезном микобактериозе.

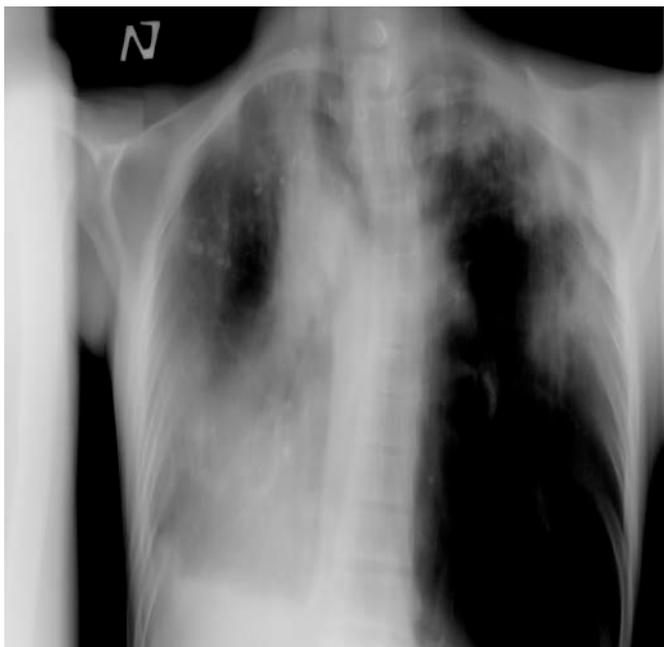


Рисунок 3. Грубая и ячеистая деформация легочного рисунка при нетуберкулезном микобактериозе.



Рисунок 4. Смещение корней легких, гидроторакс и пневмосклероз при нетуберкулезном микобактериозе.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют, что рентгенологические исследования поражений легких, вызванных НТМБ, не позволяют дифференцировать их от поражений легких, вызванных МБТ. Хотя на основании общепринятых критериев диагностики: многократное выделение НТМБ и клинических проявлений туберкулеподобных заболеваний, следовало бы поставить диагноз - микобактериоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benaton D.A., Goldin F.M. Nontuberculous mycobacteria in patients with human immunodeficiency virus infection. // *Seminars Resp. Infect.* - 1996; - 11(4): - P. 285-300.
2. Campbell I., Drobniewski F., Novelli V., Ormerod P., Pozniak A. Management of opportunist mycobacterial infections: joint tuberculosis committee guidelines. // *Thorax.* - 1999; - 55(2000): - P. 210–218.
3. Falkinham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. // *Clin. Microbiol. Rev.* - 1996; - 9: - P. 177–215.
4. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2007; - 175: - P. 367-416.
5. Horsburgh C.R. Epidemiology of *Mycobacterium avium* complex. In: Korvick J.A., Benson C.A. *Mycobacterium avium* complex infection: Progress in Research and Treatment. // New York, NY: Marcel Dekker. - 1996: - P. 1-22.
6. Jacob C.N., Henein S.S., Heurich A.E., Kamholz S. Nontuberculous Mycobacterial Infection of the Central Nervous System in Patients With AIDS. // *South Med J.* - 1993; - 86: - P. 638–640.
7. Lawn S.D., Bekker L.G., Miller R.F. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV infected individuals receiving antiretrovirals. // *Lancet Infect Dis.* - 2005; - 5: - P. 361–373.
8. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2003; - 16: - P. 319-354.
9. Tsumamura M. Characteristics of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex. // *Kekkaku.* - 1981; - 56(1): - P. 23-31.
10. Von Rhein C.F., Waddell R.D., Eaton T. et al. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. // *J. Clin. Microbiol.* - 1993; - 12: - P. 3227—3230.

Сведения об авторах

Мавзютов Айрат Радикович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии, профессор кафедры лабораторной диагностики ИДПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, E-mail: ufalab@mail.ru

Плотникова Ольга Алексеевна, заведующая КДЛ ГБУЗ РКПТД Белорецкий филиал, тел. 8-905-003-59-13, E-mail: olga65432112@yandex.ru

УДК 616.91

© Г.М. Хасанова, Д.А. Валишин, А.Н. Хасанова, 2016

Г.М. ХАСАНОВА, Д.А. ВАЛИШИН, А.Н. ХАСАНОВА
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет

Минздрава России, г. Уфа, Россия

Резюме: Целью данного исследования явилось изучение прогностической ценности полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС).

Материалы и методы исследования: Молекулярно-генетическое обследование проведено у 292 больных ГЛПС и 426 серонегативных по ГЛПС доноров. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови. Для выделения ДНК использовался стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Анализ полиморфных локусов генов *CYP1A1* и *GSTP1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на термоциклере «Терцик» производства компании «ДНК-технология» (город Москва), в автоматическом режиме с использованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров.

Результаты исследования: Гетерозиготный генотип AG полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (*GSTP1*) у жителей Республики Башкортостан ассоциирован с повышенной предрасположенностью к ГЛПС. Комбинация генотипов в виде IA2C/AG генов полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 IA1 (*CYP1A1*) и полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (*GSTP1*) встречается только при тяжёлой форме ГЛПС.

Ключевые слова: гены ферментов детоксикации, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

G.M. KHASANOVA, D.A. VALISHIN, A.N. KHASANOVA
FORECASTING MODEL OF GENE ENZYME POLYMORPHISM DETOXIFICATION IN
PATIENTS SUFFERED FROM HFRS

Bashkir State Medical University, Ministry of Health, Ufa, Russia

Aim: *to study gene enzyme polymorphism of xenobiotic detoxification in patients suffered from HFRS influenced by disease severity.*

Proceedings: *Molecular genetic checkup has been done in 292 patients suffered from HFRS and 426 seronegative donors. DNA samples isolated from lymphocytes of peripheral gene enzyme were used for molecular genetic checkup. Phenic-chloroform extraction method was applied to isolate DNA. The given DNA was used for polymerase chain reaction of DNA synthesis. Polymorphous CYP1A1 and GSTP1 gene locus analysis was performed on an automatic basis by polymerase chain reaction of DNA synthesis in a thermal cycle «Terzik» produced «DNK–techologiya» (Moscow city) with the use of locus specific and oligonucleotide primers.*

Outcomings: *Glutathion-S-transferase class π with A313G locus of AG heterozygous genotype is typical for people of Bashkortostan due to underlying risk for HFRS. A combination of genotypes in the form of cytochrome P-450A1 with polymorphous locus A2455G and glutathione-S-transferase class π with A313G locus of AG can be found only in case of severe form of HFRS.*

Keywords: *gene enzyme detoxification, hemorrhagic fever with renal syndrome.*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в нашей стране занимает ведущее место среди природно-очаговых болезней человека. На территории Республики Башкортостан (РБ) природные очаги ГЛПС являются самыми активными и крупными в России. По роду занятий среди больных ГЛПС в целом по республике значительно преобладали рабочие промышленных предприятий [1-3]. Техногенное загрязнение окружающей среды вызывает накопление токсичных микроэлементов в организме человека, в то же время при ГЛПС отмечается увеличение в крови токсичных микроэлементов и накопление эндотоксинов [4, 5]. Известно, что интоксикационный синдром занимает одно из кардинальных мест в патогенезе ГЛПС и носит многофакторный характер. Одним из факторов выраженности интоксикационного синдрома является нарушение в системе ферментов детоксикации. Гены ферментов детоксикации ксенобиотиков контролируют биотрансформацию и выведение из организма эндогенных и экзогенных токсических соединений. Представлялось важным изучить значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации в прогнозировании риска развития тяжелой формы ГЛПС.

Цель исследования: определить прогностическую ценность полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

Задачи исследования: изучить полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков у больных ГЛПС в зависимости от формы тяжести ГЛПС.

Материалы и методы исследования.

292 больным ГЛПС и 426 серонегативных по ГЛПС доноров (контрольная группа) проведён молекулярно-генетический анализ ассоциаций полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) и полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) с развитием ГЛПС и тяжестью течения заболевания.

Диагноз ГЛПС подтверждён методом флюоресцирующих антител (МФА). Критерием диагностики явилось четырёхкратное и более нарастание титра антител во втором образце сыворотки, взятом с интервалом 10 дней. У всех больных получено информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили определение уровня сывороточного креатинина, мочевины, белка, трансфераз, коагулограммы, исследование мочи по Зимницкому и Нечипоренко, исследование кислотно-щелочного состояния и электролитов крови, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости.

Из 292 больных у 127 была диагностирована тяжёлая форма ГЛПС, у 165 - среднетяжёлая форма. Степень тяжести заболевания оценивалась согласно методическим рекомендациям по клинике и диагностике ГЛПС [6].

Больные с выраженными проявлениями интоксикации в виде токсико-инфекционного шока, тяжёлой степени острой почечной недостаточности (уровень креатинина выше 400 мкмоль/л, мочевины выше 24 ммоль/л, снижение диуреза до 200-300 мл в сутки, вплоть до полной анурии), тяжёлого тромбогеморрагического синдрома (в виде массивных и полостных кровотечений) составили группу с тяжёлым течением заболевания. Среднетяжёлая форма заболевания представлена группой больных с менее выраженными признаками интоксикации, с умеренной степенью ОПН (креатинин от 140 до 400 мкмоль/л, мочевина до 24 ммоль/л, олигурия от 300 до 1000 мл в сутки) и отсутствием тяжёлых проявлений ДВС-синдрома.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции (Mathew C.C., 1984) [7]. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции на термоциклере «Терцик» производства компании «ДНК-технология» (г. Москва), в автоматическом режиме с использованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров. После амплификации ПЦР-продукты всех локусов подвергались гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 7-8%-ном

полиакриламидном неденатурированном геле (ПААГ). После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и анализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе («Vilber Lourmat», TCP-20M). Размеры аллелей определяли путём одновременного электрофореза с маркером (ДНК, фага гидролизированный рестриктазой *PstI*).

Исследование проводилось в Научной лаборатории кафедры биологии БГМУ (зав. кафедрой Т.В. Викторова) и в лаборатории «Ситилаб – Башкортостан», г. Уфа.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием статистических программ Statistica 7.0 for Windows. Разницу в распределении частот генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса с помощью программы RxC-статистика (Rows and Columns) (Roff D., Bentzen P., 1989). Силу ассоциаций маркеров с риском развития и клиническими особенностями ГЛПС оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR). $OR > 1$ рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с аллелем или генотипом («фактор риска»), $OR < 1$ - как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»), $OR = 1$ считали отсутствием ассоциации.

Результаты исследования.

Группа генов детоксикации фазы I представлена генами суперсемейства цитохрома P-450, а также нецитохромных окислителей. Один из наиболее известных представителей семейства цитохромов P-450 - цитохром P-450 1A1 (арилгидрокарбонкарбоксилаза), кодируется геном CYP1A1.

Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС и в контрольной группе представлен в таблице 1.

Таблица 1

Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС и в контрольной группе

Генотипы	ГЛПС		Контроль		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
1A1A	264	90,4	382	91,39	0,098	0,754	0,89	0,53÷1,49
1A2C	28	9,6	34	8,13	0,292	0,589	1,2	0,71÷2,02
2C2C			2	0,48	0,215	0,643	0,28	0,01÷5,92

Статистический анализ не выявил достоверных различий по распределению частот генотипов гена CYP1A1 между больными ГЛПС и в контрольной группе.

Данные по изучению полиморфизма гена CYP1A1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2

Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжёлая форма		ГЛПС среднетяжёлая форма		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
1A1A	106	83,5	158	95,8	11,131	0,001	0,22	0,09÷0,54
1A2C	21	16,5	7	4,2	11,1	0,001	4,47	1,84÷10,86

Как видно из таблицы 3, гетерозиготный генотип 1A2C достоверно ассоциировался с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2=11,1$; P=0,001; OR=4,47; 95%CI=1,84÷10,86).

На следующем этапе мы изучили полиморфизм генов детоксикации фазы II у больных ГЛПС. Данные, полученные при изучении генотипов гена GSTP1 у больных ГЛПС и в контрольной группе, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Распределение частот генотипов полиморфизма гена GSTP1 у больных ГЛПС и в контрольной группе

Генотипы	ГЛПС		Контроль		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	133	45,7	247	58,5	11,7	0,001	0,59	0,44÷0,8
AG	150	51,4	166	39,3	10,1	0,001	1,6	1,2÷2,2
GG	9	3	9	2,13	0,63	0,4	1,5	0,57÷3,72

Сравнительный анализ распределения частот генотипов гена GSTP1 выявил статистически значимые различия между общей выборкой больных и контрольной группой. Несмотря на то, что в обеих группах чаще встречается генотип AA, доля лиц с данным генотипом в контроле оказалась значительно выше - 58,5%, чем среди больных 45,7%. Как следует из представленных в таблице результатов, гетерозиготный генотип AG в 1,3 раза чаще встречался у больных 51,4% по сравнению с контрольной группой 39,2%. Статистический анализ подтверждает наличие достоверных различий по частоте гетерозиготного генотипа между группами и позволяет использовать его в качестве генетического маркера, ассоциированного с повышенным риском развития ГЛПС при уровне отношения шансов OR=1,6 (CI=1,0÷2,58).

Статистический анализ не выявил достоверных различий по частоте встречаемости гомозиготного по мутации генотипа GG у больных ГЛПС и в контрольной группе. Это можно объяснить редкой частотой указанного маркера, который встречается лишь на 3 хромосомах из 584 хромосом больных ГЛПС и в 9 случаях из 844 проанализированных хромосом контрольной группы.

Данные по полиморфизму гена GSTP1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания представлены в таблице 4.

Таблица 4

Полиморфизм гена GSTP1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжелая форма		ГЛПС среднетяжёлая форма		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	56	44,1	83	50,3	0,875	0,35	0,78	0,49÷1,24
AG	71	55,9	70	42,4	4,697	0,03	1,72	1,08÷2,74
GG			12	7,3	7,875	0,005	0,05	0,0÷0,81

Гетерозиготный генотип AG достоверно ассоциировался с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2=4,697$; $P=0,03$; $OR=1,72$; $95\%CI=1,08\div2,74$).

Нами исследована значимость комбинаций генотипов по локусам CYP1A1 и GSTP1 в клинической характеристике больных ГЛПС таблица 5.

Таблица 5

Комбинации генотипов 1A2C гена CYP1A1 и генотипов AA и AG гена GSTP1, у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжёлая форма		ГЛПС среднетяжёлая форма		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
1A2C/AA	3	83,5	7	100	13,274	0,0001	0,01	0,0÷0,23
1A2C/AG	18	16,5			13,274	0,0001	79,29	4,36÷1442,6

Как видно из приведенных данных, комбинация генотипов CYP1A1 и GSTP1 в виде 1A2C/AG встречалась только при тяжёлой форме заболевания ГЛПС и достоверно ассоциировалась с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2=13,274$; $P=0,0001$; $OR=79,29$; $95\%CI=4,36\div1442,6$).

Обсуждение.

Генотипирование больных ГЛПС позволит оценить индивидуальную предрасположенность к тяжелому течению болезни. На сегодняшний день существует способ определения повышенного риска тяжелого течения ГЛПС на основе анализа полиморфизма генов таких цитокинов, как фактора некроза опухоли и интерлейкина $\beta 1$ [8]. Однако при ГЛПС происходят не только сдвиги в иммунной системе, но и накопление эндотоксинов и нарушение выведения экзотоксинов. Выраженность симптомов интоксикации является одним из критериев тяжелого течения ГЛПС. Известно, что биотрансформация ксенобиотиков и эндогенных веществ является трехступенчатым процессом, который включает в себя их активацию (фаза 1), детоксикацию (фаза 2) и выведение из организма (фаза 3).

В первой фазе детоксикации происходит активация ксенобиотиков с образованием активных промежуточных электрофильных метаболитов. Эта фаза катализируется, главным образом, многочисленным семейством ферментов - цитохромов P-450, которые локализованы в основном в мембранах эндоплазматического ретикулаума и относятся к микросомальной или монооксигеназной системе метаболизма. Цитохромы P-450 - это гемопротеиды, связывающиеся с мембраной белков, с молекулярным весом 5000 кД [9]. В настоящее время описано 36 семейств генов P-450. У человека суперсемейство цитохрома P-450 (CYP) представлено 57 функционально активными генами и 58 псевдогенами, локализованными на различных хромосомах.

Основная функция цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) заключается в образовании в молекуле ксенобиотика гидрофильной группы. В результате продукты становятся более полярными, благодаря чему происходит детоксикация тысячи веществ [10]. Повышение ферментативной активности цитохрома P-450 1A1 может приводить к накоплению в клетке промежуточных высокотоксичных метаболитов, а также свободных радикалов и активных форм кислорода, которые в совокупности провоцируют развитие оксидативного стресса.

Мы изучали полиморфизм в 7-м экзоне гена CYP1A1 (A4889G). Данный полиморфизм приводит к замене изолейцина на валин в 462 кодоне аминокислотной последовательности белка, затрагивающей каталитический центр фермента (Hayashi S. et al., 1991). В результате такой замены продуцируется фермент, активность и индуцибельность которого почти в 2 раза выше, чем у фермента без замены (Cosmo G. Et al., 1993). Это приводит к увеличению концентрации промежуточных токсических метаболитов фазы I, более выраженным симптомам интоксикации, и как показали наши исследования,

полиморфизм A2455G является одним из предрасполагающих фактор тяжелого течения ГЛПС.

Во время второй фазы детоксикации промежуточные активированные ксенобиотики преобразуются в водорастворимые нетоксичные компоненты, которые выводятся из организма через кожу, почки, кишечник. В этой фазе принимают участие глутатион-S-трансферазы, глюкуронил-трансферазы, сульфотрансферазы, ацетилтрансферазы и другие, среди которых имеются и мутантные формы.

Глутатион-S-трансферазы катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами С, N, S, O широкого спектра соединений. Глутатион-S-трансферазы присутствуют в самых разных тканях. Особенно высока их концентрация в печени, плаценте, лёгких, мозге, почках, кишечнике [11]. Суперсемейство глутатионтрансфераз состоит из пяти классов: альфа(α), мю (μ), пи (π), тета (θ) и зет (z).

Глутатион-опосредованная детоксикация играет важную роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков и предотвращении поломок ДНК. Кроме того, глутатионтрансферазам принадлежит роль внутриклеточных переносчиков билирубина, а также биосинтеза некоторых физиологически активных веществ - простагландинов [12].

Гены детоксикации фазы II представлены в основном генами, контролирующими синтез, суперсемейство глутатионтрансфераз и ариламин-N-ацетилтрасфераз. Глутатион-S-трансферазы катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами С, N, S, O широкого спектра соединений. Ген GSTP1 находится на хромосоме 11 (11.g13). Транзиция аденина на гуанин в 313 положении в 5 экзоне гена приводит к замене изолейцина на валин в 105 положении, которая затрагивает последовательность ДНК, кодирующую сайт связывания фермента с определёнными субстратами. Установлена важная роль ферментов GSTP1 в детоксикации пестицидов, а так же в процессе канцерогенеза [13]. Gilliland F.D. с соавт. (2004) обнаружили, что фермент гена GSTP1 модифицирует воздействие сжиженного газа и дизельного топлива на человека, поскольку в группе лиц, подвергшихся экспозиции и имеющих гетерозиготный генотип, наблюдается повышение IgE и антигистаминов [14].

Наши исследования показали, что генетическими маркерами повышенного риска развития тяжёлого течения ГЛПС являются генотипы AG полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1). Данный факт можно объяснить тем, что при наличии мутантных форм активность фермента значительно снижается, что сопровождается уменьшением процесса детоксикации ксенобиотиков и эндогенных токсинов, следовательно,

не подвергающиеся метаболическим преобразованиям ксенобиотики и эндотоксины накапливаются в организме, усиливая выраженность синдрома интоксикации при ГЛПС.

Выводы.

1. Гетерозиготный генотип AG полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) у жителей Республики Башкортостан ассоциирован с повышенной предрасположенностью к ГЛПС и с тяжелым течением заболевания.

2. Гетерозиготный генотип 1A2C полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) достоверно ассоциировался с тяжёлым течением ГЛПС.

3. Комбинация генотипов в виде 1A2C/AG генов полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) и полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) встречается только при тяжёлой форме ГЛПС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе // Вестник Башкирского университета. – 2007. – Т.12., - №1. – С. 57-59.
2. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе // Вестник Башкирского университета. – 2007. – Т.12., - №4. – С. 45-47.
3. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъема заболеваемости в республике Башкортостан // Международный академический вестник. – 2015. – №1(7). – С. 148-150.
4. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З. Интоксикационный синдром и его патогенетическое значение при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Научный альманах. – 2015. – №1 (3). – С. 110–114.
5. Хасанова Г.М. Концентрация тяжёлых металлов в плазме крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в различные периоды болезни // Сибирский медицинский журнал. - Иркутск, - 2009. - №4. - С. 101 - 102.
6. Рощупкин В.И., Лазарев В.Н., Фигурнова В.А. Клиника, диагностика и лечение геморрагических лихорадок: Методические рекомендации для врачей – М., - 1989. – 28 с.
7. Mathew C.C. The isolation of high of molecular weight eucariotic DNA: Methods in Molecular Biology // Ed. J. M. Walker. – 2004. – Vol. 2 (1), – P. 31-34.
8. Хабелова Т.А. Клинико-патогенетическое значение полиморфизма генов цитокинов и индуцибельной синтазы оксида азота у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Республике Башкортостан: автореф. дис. на соиск. ...канд. мед. наук - Москва, - 2007. - 23 с.
9. Кольман Л., Рем Н.Г. Наглядная биохимия – М.: Мир, - 2000. – 469 с.

10. Nelson Ch.P. Protection against 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine cytotoxicity and DNA adduct formation in human prostate by glutathione S-transferase P1 / Ch.P. Nelson, L.C.R. Kidd, J. Sauvageot [et al.] // Cancer research. – 2001. – Vol. 161. – P. 103–109.
11. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease/ T. Ishii, T. Matsuse, S. Teramoto [et al.] // Thorax. – 1999. – Vol. 54 (1). – P. 693-696.
12. McLellan R. Characterisation of Human Glutathione S-Transferase M Cluster Containing a Duplicated GSTM1 Gene that Causes Ultrarapid Enzyme Activity / R. McLellan, M. Oscarson, A.K. Alexandrie et al. // Mol. Pharmacol. – 1997. – Vol. 52, № 6. – P. 958–965.
13. Menegon A. Parkinson disease, pesticides and glutathione transferase polymorphisms / A. Menegon, P.G. Board, A.C. Blackburn et al. // Lancet. – 1998. – 352 (9137). – P. 1344–1346.
14. Gilliland F.D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomized, placebo-controlled crossover study / F.D. Gilliland, Y.F. Li, A. Saxon et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 10, № 363. – P. 119–125.

Сведения об авторах

Хасанова Гузель Миргасимовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета; Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, E-mail: nail_ufa1964@mail.ru

Валишин Дамир Асхатович - профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета, Главный инфекционист МЗРБ; Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
Тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, E-mail: damirval@yandex.ru

Хасанова Алия Наилевна - студентка 5 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета; Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
Тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, E-mail: nail_ufa1964@mail.ru

УДК 616.91

© Д.Х. Хунафина, А.Н. Бурганова, Л.Р. Шайхуллина, А.Т. Галиева, Р.З. Гумерова, 2016

Д.Х. ХУНАФИНА, А.Н. БУРГАНОВА, Л.Р. ШАЙХУЛЛИНА,
А.Т. ГАЛИЕВА, Р.З. ГУМЕРОВА

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кафедра инфекционных болезней с курсом ИПО

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,

Минздрава России, г. Уфа, Россия

В статье представлены данные клиническо-эпидемиологических особенностей, характера течения моноротавирусной инфекцией за период с 01.01.2015 по 31.12.2015 г. по материалам ИКБ №4 г. Уфы.

Ключевые слова: *заболеваемость; ротавирусная инфекция; клиника; острые кишечные инфекции.*

D.H. HUNAFINA, A.N. BURGANOVA, L.R. SHAIKHULLINA,

A.T. GALIEVA, R.Z. GUMEROVA

MODERN CONCEPTS OF ROTAVIRUS

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The article presents the clinical and epidemiological features, character and severity of rotavirus mono for the period from 01.01.2015 on 31.12.2015 was based on SDS №4 Ufa.

Key words: *morbidity; rotavirus infection; clinic; acute intestinal infections.*

Актуальность темы: Ротавирусная инфекция (РВИ) наравне с другими острыми кишечными инфекциями занимает одно из ведущих мест в структуре острых диарейных инфекций [1, 3, 6]. Ротавирусы являются основной причиной развития тяжелого обезвоживания в раннем детском возрасте [2, 4]. В нашей стране, по данным различных стационаров, удельный вес ротавирусной инфекции среди кишечных инфекций установленной этиологии составляет от 19,5-36%, а в период сезонного подъема заболеваемости до (осенне-зимний период) доходит 80% и более. Быстрое проникновение ротавирусов в цилиндрический эпителий тонкого кишечника обеспечивается их устойчивостью к воздействию желчи и протеолитических ферментов. Они прикрепляются к специфическим рецепторам, находящимся на зрелых высокодифференцированных клетках, где происходит их репродукция и накопление. Зрелые энтероциты погибают и слущиваются, с последующим их замещением функционально и структурно незрелыми

низкодифференцированными клетками. Нарушение всасывания расщепленных моносахаридов и нерасщепленных дисахаридов способствует развитию «осмотической» диареи [1, 2]. Перенесенные в детском возрасте вирусные гастроэнтериты, являются одним из факторов снижения иммунологической резистентности организма и формирования в дальнейшем хронической патологии желудочно-кишечного тракта [6].

Материалы и методы: в работе представлены результаты клинического наблюдения за 1116 пациентами с ротавирусной инфекцией.

Результаты и обсуждение: Из 6691 больных, поступивших в 2015 г. в ИКБ №4 г. Уфа с диагнозом ОКИ, у 1116 больных (15,3%) подтверждена РВИ. Активность эпидемического процесса РВИ поддерживается в основном за счёт детского населения, доля которого в возрастной структуре заболеваемости по г. Уфа в 2015 г. составила 85,8%. Среди детей наиболее высокие показатели заболеваемости ротавирусным гастроэнтеритом отмечаются в возрастных группах от 1-3 лет и составила 72,1%. За последние 3 года число детей с РВИ, госпитализированных в инфекционный стационар МБУЗ ИКБ №4 г. Уфа увеличилась более чем в 2 раза.

Анализ клинических особенностей заболевания позволил выделить характерные симптомы для ротавирусной инфекции: общетоксический, синдром гастроэнтерита, симптомы катарального воспаления со стороны верхних дыхательных путей. Температурная реакция обычно не превышала 38-39°C, лихорадка сохранялась 3-4 дня. Отмечались симптомы интоксикации: слабость, вялость, снижение аппетита, вплоть до развития анорексии и адинамии при тяжелых формах болезни у 81% больных. Реже отмечались озноб, головная боль, головокружение. Одним из первых, а нередко и ведущим признаком РВИ является рвота. Она появляется одновременно с диареей или опережает ее, носит повторный или многократный характер, но сохраняется в пределах 1-2 дней. Водянистая диарея развивалась одновременно у 73% больных. Частота стула колебалась от 6-7 (у 31% больных) до 10-12 (у 68% больных) раз в сутки. У 56 % больных отмечались боли в животе, локализующиеся в верхней половине живота, могут быть эпизоды схваткообразных болей. Болевой синдром умеренно выражен, без четкой локализации. Для ротавирусной инфекции характерно развитие энтерита или гастроэнтерита. Фекалии обильные, жидкие, водянистые, желтого цвета, без видимых патологических примесей, иногда имеется небольшое количество прозрачной слизи. Продолжительность диареи не превышает недели, у половины больных стул становится оформленным на 5-6 день болезни. У детей младшего возраста обычно выявляют умеренные катаральные явления: заложенность носа, покашливание,

зернистость задней стенки глотки, гиперемии небных дужек. По сравнению с ОРВИ, он был менее выражен и непродолжителен (3-4 дня).

Материалом для вирусологических исследований использовали испражнения больных. Забор материала проводился в первые часы от момента поступления. Для обнаружения генетического материала ротавируса в фекалиях все более широко применяется метод диагностики с помощью ПЦР. Также для обнаружения вирусных частиц и антигенов ротавируса используется иммуноферментный анализ.

В качестве эффективного средства в настоящее время рекомендуют проведение профилактической вакцинации. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в 2013 г. вакцинацию против РВИ должны были включить во все национальные программы иммунизации. Указано, что она должна стать частью комплексной программы по контролю диарейных заболеваний (наряду с грудным вскармливанием, мытьем рук, улучшением водоснабжения, оральной регидратацией и пр.) и рассматриваться в качестве приоритета борьбы с ротавирусной инфекцией. При этом необходимо добиваться максимального охвата прививками, так как только универсальная массовая вакцинация может привести к контролю заболеваемости. Вакцинация же исключительно групп риска не принесет значительной пользы.

До настоящего времени вакцина от ротавирусной инфекции не включена в Национальный прививочный календарь в России. Многие педиатры возражают против его «утяжеления», указывая, что в большинстве случаев иммунитет к ротавирусам вырабатывается естественным путем после одно- или двукратного заболевания. Почти все дети к 5 годам инфицированы ротавирусом. Другие специалисты считают, что у ослабленных детей ротавирусная инфекция протекает тяжело и может привести к летальному исходу.

Результаты и выводы: своевременное выявление больных клиническая и лабораторная диагностика ротавирусной инфекции, а также организация и выполнение противоэпидемических мероприятий являются мерами профилактики возникновения новых случаев заболевания и распространения инфекции. Согласно действующим санитарным правилам каждый случай ОКИ, должен выявляться врачом любой специальности. При этом необходимы своевременное выявление источников инфекции, расшифровка типа ОКИ и правильная постановка диагноза, регистрация не только острых форм болезни, но и носителей возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: резолюция VII Конгресса детских инфекционистов России, 3-5 декабря 2008 г, Москва // Детские инфекции. - 2009. - Т. 8, №1. - С. 4-6.
2. Васильев Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин. - СПб.: Лань, - 2000. - 268 с.
3. Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Лечение острых кишечных инфекций у детей: Пособие для врачей. - М., - 2003. - 48 с.
4. Ильина Н.О. Метаболические критерии дисбактериоза кишечника при острых кишечных инфекциях у детей / Н.О. Ильина, Л.Н. Мазанкова, О.А. Кондракова, А.М. Затевалов // Consilium medicum. Прил. Гастроэнтерология. - 2010, - №1 - С. 32-38.
5. Малов В.А. Острые инфекционные диарейные заболевания / В.А. Малов, А.Н. Горобченко // Лечащий врач. - 2005. - №2. - С. 6-8.
6. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. - М.: ГЭОТАР Медицина, - 2001. - 808 с.

Сведения об авторах

Хунафина Дина Халимовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета; Башкортостан, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96

Бурганова Алена Наиповна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Шайхуллина Лиана Робертовна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Галиева Айгуль Тагировна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Гумерова Роза Зуфаровна - заведующая отделением №11 ГБУЗ РБ ИКБ №4

УДК 616.9-022.3-036

© Д.И. Чумаченко, Т.А. Чумаченко, 2016

Д.И. ЧУМАЧЕНКО¹, Т.А. ЧУМАЧЕНКО²

МОДЕЛЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ЗАБОЛЕВАНИЙ С
МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПУТЯМИ ПЕРЕДАЧИ И ЕЕ ОЦЕНКА

¹Национальный аэрокосмический университет им. Н.Е. Жуковского

Харьковский Авиационный Институт, Харьков, Украина.

²Харьковский национальный медицинский университет,

г. Харьков, Украина

В работе предложена имитационная модель распространения инфекционных заболеваний с множественными путями передачи на примере гепатита В. Описаны структура, состояния и правила взаимодействия агентов, а также среда моделирования. Предложенная модель позволяет прогнозировать заболеваемость инфекцией в заданное время на определенной территории с учетом демографических характеристик, и других социальных и экономических условий популяции.

Ключевые слова: имитационное моделирование, мультиагентная модель, гепатит В, агент, инфекции с множественными путями передачи.

CHUMACHENKO D.I.¹, CHUMACHENKO T.O.²

MODEL OF EPIDEMIC PROCESS OF INFECTIOUS DISEASES WITH MULTIPLE
ROUTES OF INFECTION TRANSMISSION AND ITS ESTIMATION

¹National Aerospace University Kharkiv Aviation Institute, Kharkiv, Ukraine,

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The paper presents simulation model of the spreading of infectious diseases with multiple routes of infection transmission by the example of Hepatitis B. The structure, states and rules of cooperation of agents, as well as the simulation environment are described. The proposed model allows predicting the incidence of infectious diseases in a given time in a particular area based on demographic characteristics, and other social and economic conditions of the population.

Keywords: simulation, multiagent model, Hepatitis B, agent, infectious with multiple routes transmission.

Введение. Компьютерное моделирование процессов распространения инфекционных заболеваний позволяет выявить наиболее важные пути передачи заболевания, группы риска населения и основные закономерности динамики эпидемического процесса и, на основании полученных данных, принять правильное решение в проведении эпидемиологического

надзора. В последние десятилетия были предложены несколько моделей распространения гепатита В [1; 4; 5; 6; 7; 8; 9]. Наиболее известными моделями, которые используются для этих целей являются модель SIR [3], SEIRS [10]. Мы разработали имитационную модель заболеваний с множественными путями передачи инфекции на примере гепатита В с использованием эпидемиологических данных по городу Харькову (Украина) [2]. Тем не менее, в модели учитывались не все факторы, влияющие на эпидемический процесс гепатита В, такие как разделение агентов на типы и правила взаимодействия агентов. Для того, чтобы устранить эти ограничения была разработана улучшенная модель.

Цель. Оценить модель заболеваний с множественными путями передачи инфекции на примере распространения гепатита В.

Методы. Характер, сложность, а также особенности в поведении системы делают необходимым использование имитационного моделирования. Имитационная модель, которая построена на основе мультиагентной технологии позволяет учитывать множество факторов, которые влияют на динамику, интенсивность и проявления эпидемического процесса, детализировать свойства агентов и проводить эксперименты с достаточно большой численностью населения. Результаты моделирования при наличии адекватной модели подвергаются статистическому анализу для получения ответа об эффективности каких-либо изменений в системе. Информационная технология была разработана для моделирования эпидемического процесса.

Представим агента как набор свойств:

$$a = \langle s, s_t, c, t_a, l \rangle, \quad a \in A, s \in S, c \in C, t_a \in T_a,$$

где s_t - время в состоянии S ,

A - множество агентов,

S - множество различных состояний агентов,

C - множество ячеек рабочей области,

T_a - множество типов агентов,

l - продолжительность жизни.

Множество состояний агентов определено заранее и является постоянным:

$$S = \{\text{Susceptible, Exposed, Infected, Convalescent, Recovered, Dead}\}.$$

- **Susceptible** - агент здоров (может быть подвержен заражению). В данном случае под здоровым подразумевается агент, который является восприимчивым для заболевания моделируемого эпидемического процесса.

- Exposed - агент подвергся заражению. Данное состояние представляет собой инкубационный период. В течение этого времени агент ещё не является заболевшим, но уже имеет шансы передавать инфекцию (заражать других).
- Infected - агент болен. Агенты в этом состоянии являются наиболее вероятными источниками инфекции для других агентов.
- Convalescent - агент выздоравливает. Данное состояние характеризует период, когда исчезли клинические симптомы заболевания, но агент по-прежнему может быть носителем заболевания и источником инфекции. Наличие такого состояния характерно для определённых инфекционных заболеваний, в том числе для гепатита В.
- Recovered - агент выздоровел (приобрёл иммунитет). Агенты в этом состоянии более не подвержены возможности заболеть.
- Dead - агент умер от старости или вследствие заболевания.

Для экспериментов было определено 3 области:

- Домашняя область. В этой области допускаются только контакты между агентами.
- Область риска. В данной области, помимо контактов между агентами, возможно заражение от инфицированного инструмента.
- Область «Больница». В данной области возможен частичный контакт между агентами и инфицирование от инструмента. При попадании в эту область агент подвергается лечению, что снижает длительность заболевания.

При моделировании такого явления, как эпидемический процесс, очевидно, что участники процесса могут взаимодействовать друг с другом не только при непосредственном физическом контакте (например, заболевания, передающиеся только половым путём). При инфекциях с множественными путями передачи (инъекционный, при переливании крови, инструментальный, половой и т.п.) обработка такого рода событий довольно сложна, что приводит к замедлению процесса моделирования. В данной работе предлагается упростить рассмотрение момента инфицирования путём установления принадлежности агентов одной ячейке. Это позволяет учесть возможность взаимодействия агентов и при этом существенно снизить потерю производительности.

Кроме того, каждый тип предопределяет для агента длительность пребывания в каждой из областей. По истечению пребывания в конкретной области, агент с заданной вероятностью переходит в другую область. Переход осуществляется на основе того, в каком состоянии (CurrentState) и в какой области (CurrentRegion) находился агент, а также под воздействием вероятностей перехода, определённых его типом (рис. 1).

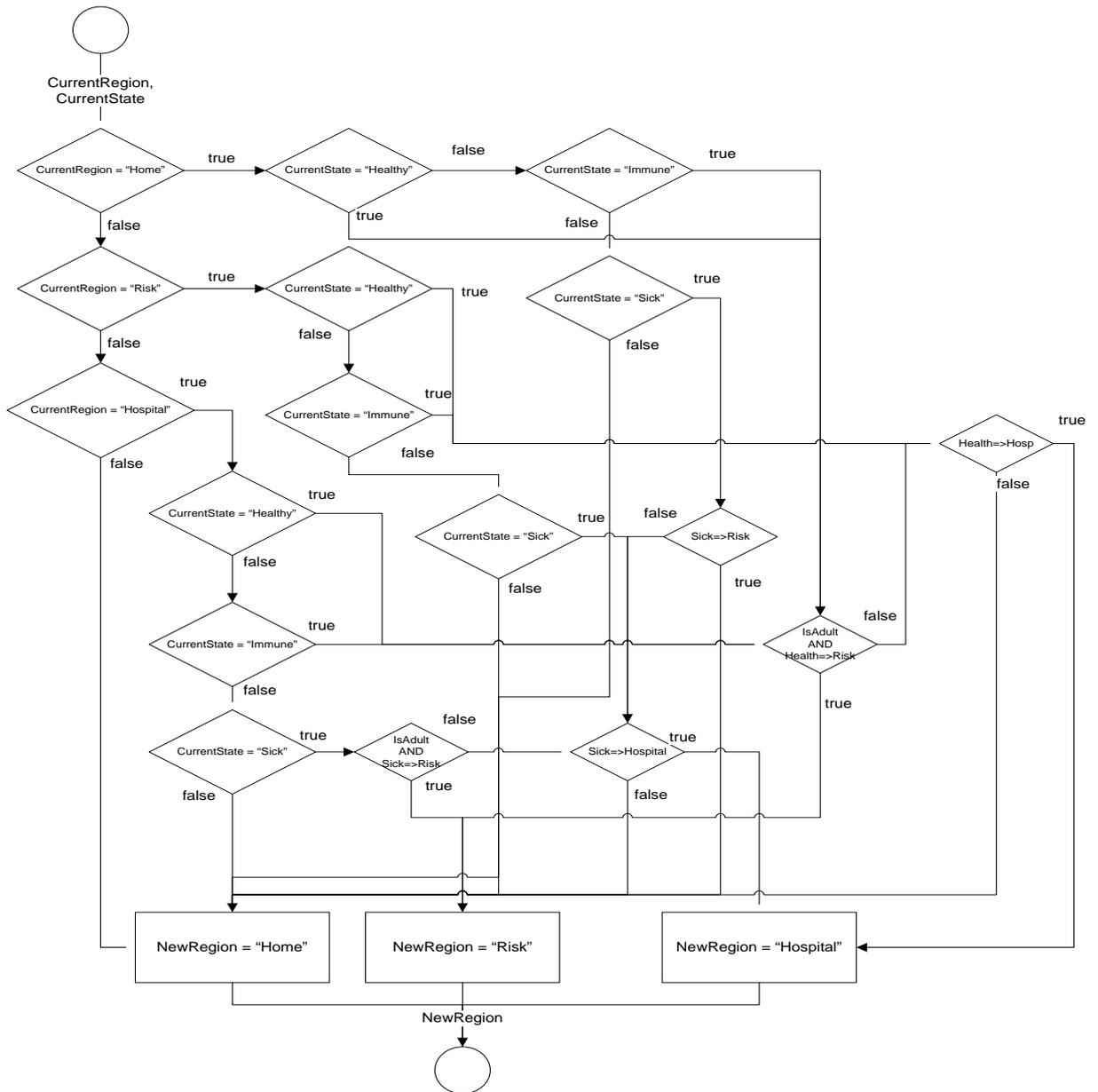


Рис. 1. Блок-схема переходов агентов в различные области.

Для повышения детализации населения с точки зрения его принадлежности к условным социальным группам (категоризация населения) были определены типы агентов, которые представлены следующим образом:

$$t = \langle \bar{P}_t, \bar{\tau}_t \rangle,$$

где \bar{P}_t - вектор вероятностей, которые являются специфическими для агентов различных типов,

$\bar{\tau}_t$ - вектор постоянных модельного времени.

Построенная модель может быть расширена за счет увеличения размерностей векторов, которые в рамках этой задачи ограничиваются следующим множеством:

$$\bar{P}_t = (P_b, P_{hr}, P_{hh}, P_{sr}, P_{sh}),$$

где P_b - вероятность рождения агента определенного типа,

P_{hr} - вероятность перехода агента в здоровом состоянии в зону риска,

P_{hh} - вероятность перехода агента в здоровом состоянии в область «Больница»,

P_{sr} - вероятность перехода агента в больном состоянии в зону риска,

P_{sh} - вероятность перехода агента в больном состоянии в область «Больница».

$$\bar{\tau}_t = (\tau_h, \tau_r, \tau_m),$$

где τ_h - модельное время, которое тратит агент определенного типа находясь в области «Дом»,

τ_r - модельное время, которое тратит агент определенного типа, находясь в зоне риска,

τ_m - модельное время, которое тратит агент определенного типа, находясь в области «Больница».

Результаты. На основании усовершенствованных методов моделирования была разработана модель гепатита В (рис. 2).

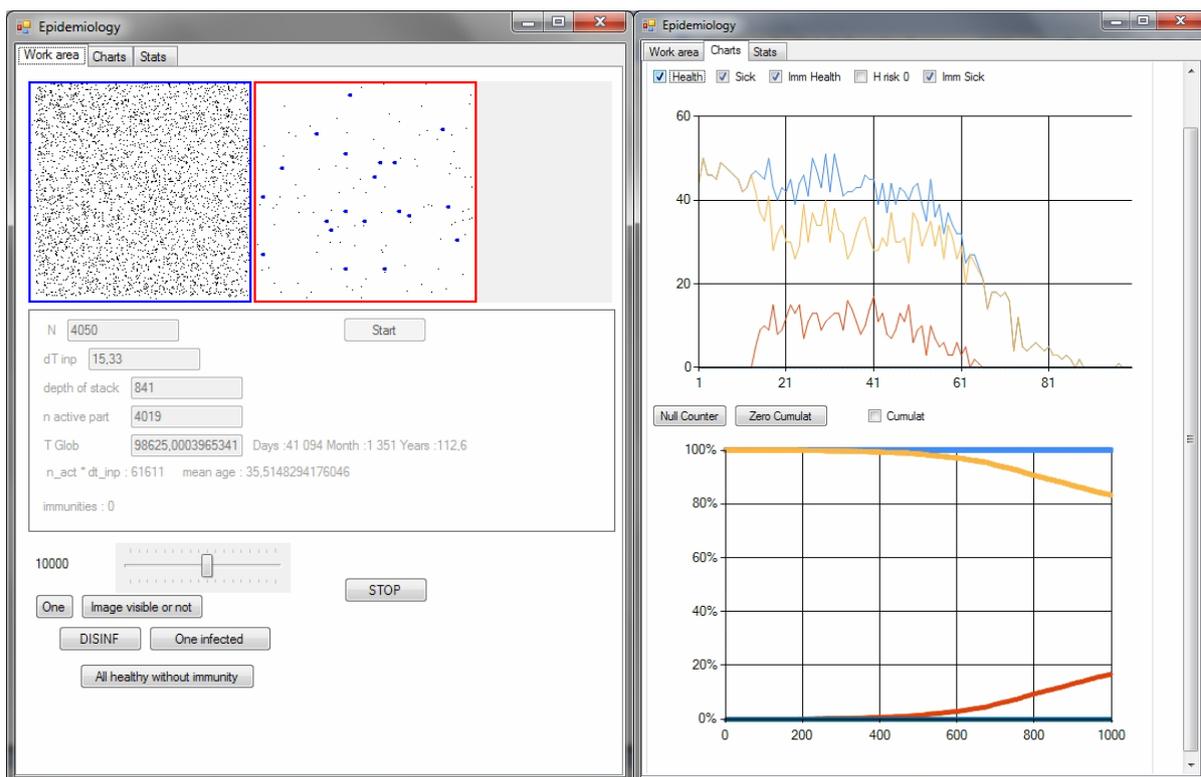


Рисунок 2. Основная панель управления процессом моделирования и графическая визуализация процесса моделирования.

Признаки агентов, их правила поведения и взаимодействия, а также свойства окружающей среды были учтены. Экспериментальные результаты модели были сопоставлены с данными реальной заболеваемости и групп риска в Харькове с 2003 по 2013 гг. Был сделан прогноз заболеваемости гепатитом В на 2014-2015 гг.

Выводы. В результате усовершенствования модели, она стала более точной и улучшила свою производительность. Результаты моделирования позволяют прогнозировать заболеваемость гепатитом В в определенный момент времени на определенной территории с учетом демографических характеристик и возможностей общественного здравоохранения и других социальных условий жизни населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed E., Agiza H.N., Hassan S.Z. On modelling hepatitis B transmission using cellular automata // J. Stat. Phys., - 1998, - 92(3/4), – P. 116-120.
2. Chumachenko T., Chumachenko D., Sokolov O. Multiagent Simulation of the Hepatitis B Epidemic Process // ISDS 2012 Conference “International Society for Disease Surveillance Conference. Expanding Collaborations to Chart a New Course in Public Health Surveillance” / San

- Diego, USA / December, 4-5/ Abstracts. – San Diego, - 2012. – P. 39. Access mode: <http://www.syndromic.org/2012-ISDS-Conference-Abstracts.pdf>.
3. D'ébarre F. SIR models of epidemics [Electronic resource] / F. D'ébarre // Level 1 module in "Modelling course in population and evolutionary biology". – Zurich: Institute of Integrative Biology, - 2010. – Access mode: <http://www.tb.ethz.ch/education/model/SIR/sir.pdf>.
4. Hethcote H.W. The mathematics of infectious diseases // Society for Industrie and Applied Mathematics (SIAM review). – 2000; - 42. – P. 599-653.
5. Введение в математическое моделирование. Учебное пособие / Под ред. П.В. Трусова - М.: Логос, - 2004. - 440 с.
6. O'Leary C., Hong Z., Zhang F., Dawood M., Smart G., Kaita K., Wu J. A mathematical model to study the effect of hepatitis B virus vaccine and antiviral treatment among the Canadian Inuit population // European Journal Clinical Microbiological Diseases, - 2010, - 29. - P. 63-72.
7. Shoujun Z., Zhiyi X., Ying L. Mathematical model of hepatitis B virus transmission and its application for vaccination strategy in China // International Journal of Epidemiology, - 2000; - 29. – P. 744-752.
8. Sutton A.J., Gay N.G., Edmunds W.J., Andrews N.J., Hope V.D., Gilver R.L., Piper M., Gill O.N. Modeling the hepatitis B vaccination programme in prisons // Epidemiol. Infec., - 2006, - 134. – P. 231-242.
9. Sutton A.J., Gay N.G., Edmunds W.J., Hope V.D., Gill O.N. Modeling the force of infection for hepatitis B and C in injection drug users in England and Wales. Hickman // BMC Infectious Diseases - 2006, - 6. – P. 93.
10. Zhang L.J. Global Dynamics of an SEIRS Epidemic Model with Constant Immigration and Immunity / L.J. Zhang, L. Yingqiu, R. Qingqing, H. Zhenxiang // WSEAS transactions on mathematics. - 2013, - Issue 5, - Volume 12. – P. 630-640.

Сведения об авторах

Чумаченко Дмитрий Игоревич, ассистент кафедры информатики, Национальный аэрокосмический университет им. Н.Е. Жуковского «Харьковский Авиационный Институт», Харьков, Украина. e-mail: dichum@mail.ru

Чумаченко Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина, e-mail: tachum@mail.ru
61023, Украина, г. Харьков, ул. Сумская, 124, кв. 108.

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) 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.