

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АКЦИОНЕРНЫЙ КОНЦЕРН
«УЗФАРМСАНОАТ»
ТАШКЕНТСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ВАКЦИН И СЫВОРОТОК

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал
СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК. Часть 2.
2017г.

Номер содержит материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «*Инфекции и лекарственная резистентность*».

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор — профессор Тулаганов А. А.

проф. Мавлянов И.Р. (зам. главного редактора), проф. Бугланов А.А. (зам. главного редактора), проф. Мирахмедов А.К. (зам. главного редактора), Постолова Е.А., проф. Арипова Т.У. проф. Арипов А.Н., проф. Исмаилов С.И., проф. Исхакова Х.И., проф. Каримов М.М., проф. Каримов М.Ш., проф. Комилов Х.М., проф. Мусабаев Э.И., проф. Мухамедов И.М., к.м.н. Мухамеджанова Д.К. (отв. секретарь), проф. Маматкулов И.Х., проф. Сабилов Д.М., акад. АН РУз Саатов Т.С., д.м.н. Саидов С.А., д.м.н. Абдухакимов А.Н., проф. Тураев А.С., проф. Таджиев Б.М., проф. Гулямов Н. Г., к.м.н. Вафакулова Г.Б., д.м.н., проф. Ибадова Г.А., проф. Туйчиева Л.Н., д.м.н. Аллаева М.Ж., проф. Косимов И.А.

Редакционный совет.

к. м. н. Дусмуратов М.М. – председатель

акад. РАН, Кукес В.Г. (Москва)
акад. Акмалханов Ш.А. (Ташкент)
проф. Алимов А.В. (Ташкент)
проф. Шварц Г.Я. (Москва)
акад. Даминов Т.А. (Ташкент)
проф. Хаджибеков М.Х. (Ташкент)
проф. Зокиров У. Б. (Ташкент)
акад. РАН Каримов Ш. И. (Ташкент)

акад. Абдуллаходжаева М.С. (Ташкент)
проф. Ахмедова М.Д. (Ташкент)
акад. РАН Бахрамов С.М. (Ташкент)
проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)
проф. Хужамбердиев М.А. (Андижан)
д.м.н., проф. Аскарров Т.А. (Бухара)
д.м.н., проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)
д.м.н., проф. Юсупова М.А. (Ургенч)
д.м.н. Расулов С.К. (Самарканд)

Ташкент-2017

СОДЕРЖАНИЕ

1. Абдуллаева У.У., Косимов И.А. ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА.....6-11
2. Абдумаликова Ф.Б. АНАЛИЗ УРОВНЯ КОМПЛАЕНТНОСТИ К ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ТИПОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦНС.....11-17
3. Абдухалилова Г.К., Ибрагимов А.А. НОВЫЙ СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ ПЛАЗМИДНОЙ ДНК ИЗ ШТАММОВ SALMONELLA TYPHIMURIUM.....17-27
4. Атамухамедова Д.М., Абдуллаева У.У., Махмудов Д.Л. ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ..... 27-33
5. Бектимиров А.М.-Т., Абдухалилова Г.К., Ахмедов И.Ф. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ШТАММОВ E.COLI ИЗ МИКРОФЛОРЫ БИОТОПОВ ОРГАНИЗМА - КАК ИНДИКАТОР РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПОПУЛЯЦИИ.....33-38
6. Бектимиров А.М.-Т., Ахмедов И.Ф., Юлдашев А.М., Ахмедова Д.Р., Ахмедова М.Д., Бектимирова А.А. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ИНДИГЕННЫХ И ФАКУЛЬТАТИВНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗЕ КИШЕЧНИКА.....38-46
7. Бригида К.С., Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш. ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА «С». ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....46-50
8. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Гаджиева Н.У. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРОТИПОВS. PNEUMONIAE, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ С ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....50-55
9. Джураева З.Б., Алиев Ш.Р. ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ПАРАЗИТОЗОВ И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ.....55-62
10. Ёдгорова Н.Т., Рахимжонова Г.А., Махмудов С.С., Тошпўлатова Л.Ў. ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БЕМОРЛАРИНИНГ АМПУТАЦИЯЛАНГАН ОЁҚ УРИНЛАРИДА РИВОЖЛАНГАН ЙИРИНГЛИ-ЯЛЛИГЛАНИШ ЖАРАЁНЛАРИДА МИКРООРГАНИЗМЛАР ПЕЙЗАЖИ.....62-68
11. Ёдгорова Н.Т., Махмудов С.С., Шокодилов Р.Р. МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ..... 68-73
12. Захидова Н.А., Сайитов Б.Ш. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ КАК ФАКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ.....74-78

13. Каримов М.М., Собирова Г.Н., Исмаилова Ж.А., Саатов З.З. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ HELICOBACTER PYLORI К ANTIБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ.....78-83
14. Касымов И.А., Рахматуллаева Ш.А., Бектимирова А.А. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОБИОТИКА С ВЫСОКОЙ ANTAГOНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ, ВЫЗВАННЫМ РЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ.....83-89
15. Кафтырева Л.А., Егорова С.А. ГЛОБАЛЬНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ БРЮШНОГО ТИФА.....89-95
16. Махкамова Г.Т., Шамансурова Э.А. ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ANTIБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ.....95-100
17. Мирзаев У.Х., Бригида К.С. ПОРАЖЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ ПРИ ГЕПАТИТЕ «С». ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....100-104
18. Мирзакаримова Д.Б., Юлдашев Я.М., Абдукодиров Ш.Т., Байханова Н.Т. ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕЧЕНИЯ.....104-106
19. Наврузов С.Н., Наврузов Б.С., Шаймарданов Э.К. ЗНАЧЕНИЕ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПЕРЕД ПЛАСТИЧЕСКИМИ ОПЕРАЦИЯМИ В ПРОКТОЛОГИИ.....107-111
20. Негмаджанов Б.Б., Раббимова Г.Т., Курбаниязова М.З. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....111-117
21. Норбаев Н.М., Саипов Ф.С., Мадаминов М.С., Азимов Ш.Р., Турсунов Б.С., Кадилова Д.К. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И УСПЕХИ ДИАГНОСТИКИ МАЛЯРИИ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....117-126
22. Порин А.А., Кафтырева Л.А., Бойцова А.Г. ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ТЕРМОТОЛЕРАНТНЫХ КАМПИЛОБАКТЕРОВ К ANTIMИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ.....126-129
23. Маматкулов А. Р., Казакова Е.И., Ибадуллаева Н.С., Байжанов А.К., Мустафаева Д.А., Бригида К.С., Саматова И.Р. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО НАЦИОНАЛЬНОГО СЛЕЖЕНИЯ.....129-136
24. Ражабов А.Х., Амонов Ш.Э., Иноятова Ф.И. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЛОСТИ НОСА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНОСИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В.....137-141
25. Рахимова В.Ш., Суботина И.А., Соматова И.Р., Бригида К.С., Маматкулов А.Р., Казакова Е.И. ОПРЕДЕЛЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ К ANTIРЕТРОВИРУСНЫМ

- ПРЕПАРАТАМ У ВИЧ- ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ.....141-145
26. Рахманова Ж.А., Тажибаева З.А , Латыпов Р.Р., Миртазаев О.М., Матназарова Г.С. ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТАБАКОКУРЕНИЯ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ 13-15 ЛЕТ В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ И РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН.....145-150
27. Рустамова М.Т., Мирахмедова Х.Т., Исламова Д.Н., Хайруллаева С.С. РОЛЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И НЛА- В27 АНТИГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА.....150-156
28. Садыкова Г.А., Рахматуллаев Х.У., Мадаминов М.С. МАКРОФАГАЛЬНАЯ КИНЕТИКА В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ, ВЫЗВАННАЯ СТАФИЛОКОККОМ.....156-160
29. Саипов Ф.С., Бабаходжаев С.Н., Халилова З.Т., Меркушкина Т.А., Мадаминов М.С. МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МАЛЯРИИ.....160-167
30. Ташханова Д.Я., Тоирова С.Ф. БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА.....167-174
31. Ҳасанов Ф.Ш., Нурузова З.А., Файзуллаева Д.Б., Ёдгорова Н.Т. ОИВ –ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАР ЙЎҒОН ИЧАК МИКРОФЛОРАСИ ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ БАКТЕРИОЛОГИК ТАҲЛИЛИ.....174-180
32. Ҳасанов Ф.Ш., Нурузова З.А., Файзуллаева Д.Б., Ёдгорова Н.Т. ОИВ –ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЙЎҒОН ИЧАК МИКРОФЛОРАСИНИНГ ДИСБИОТИК ЎЗГАРИШЛАРИНИ БИОКОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ САМАРОДОРЛИГИ.....180-185
33. Шамансурова Э.А., Исаханова Н.Х. ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА Д НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ.....185-190
34. Шерматов В.А., Абдугопуров Э.Э., Байназаров М.М. АБРОВИРУСЫ ИЗОЛИРОВАННЫЕ ИЗ КЛЕЩЕЙ NYALOMMA ASIATICUM.....190-194
35. Шерматов В.А., Байназаров М.М., Абдугопуров Э.Э. РОЛЬ КЛЕЩЕЙ NYALOMMA ANATOLICUM ANATOLICUM В ПЕРЕДАЧЕ АРБОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....194-199
36. Эргашева М.Я., Ярмухамедова Н.А. СЕРОЗНЫЕ МЕНИНГИТЫ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ: ЧАСТОТА ПРОЯВЛЕНИЙ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ.....199-203
37. Юсупов Ш.Р., Облокулов А.Р., Самандарова Б.С., Рахимбаев М.Ш. ХОРАЗМ ВИЛОЯТИДА БОЛАЛАРДА ПОЛИРЕЗИСТЕНТ ХУСУСИЯТГА ЭГА БЎЛГАН САЛЬМОНЕЛЛЕЗ ХАСТАЛИГИНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ.....203-207

38. Ярмухамедова Н.А. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РИККЕТСИОЗОВ.....207-211

РАЗНОЕ:

39. Аскарлова Р.И., Шарафаддинова Г.Р. УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.....211-216

40. Зубайдуллаева М.Т., Каримова М.Т. ИЗМЕНЕНИЕ БЕЛКОВОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.....216-223

41. Матназарова Г.С., Рахманова Ж.А., Низанова С.С. ОБЗОР О ВИРУСЕ ПАПИЛОММЫ ЧЕЛОВЕКА.....223-227

42. Наврузов С.Н., Мирзахмедов М.М., Наврузов Б.С. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ВЗРОСЛЫХ.....228-235

43. Наджимитдинов Я.С., Джуманиязов Ж.С. ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ УДАРНО- ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ ПРИ КАМНЯХ МОЧЕТОЧНИКА У ДЕТЕЙ.....235-240

44. Наджимутдинова Н.Ш., Амонов Ш.Э. ИНДИКАЦИЯ ВПЧ: НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОРТАНИ?.....241-243

45. Пазылова С.А., Пулатова Р.З., Жалилова Ш. А., Турсунов Ш.Б., Насырова Ш.С., Тахтабекова М.Ф. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СЕПСИСЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ МЕДИАТОРНОГО ДИСБАЛАНСА.....243-250

46. Саидова Ш.А., Пулатова Н.И. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМ КВАДРИТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ И МОНОТЕРАПИИ С ОМЕПРАЗОЛОМ НА ДИНАМИКУ НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ.....251-256

47. Турдиева Ш.Т., Гаджиев Б.М. ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.....256-260

48. Шеркузиева Г.Ф., Самигова Н.Р., Шайхова Л.И., Жалилов А.А. КОМПЛЕКСНАЯ ГИГИЕНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА «ЛАКТОНОРМ – Н».....260-266

ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Абдуллаева У.У., Косимов И.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, резистентность, антиретровирусная терапия

Актуальность: История этиотропной терапии инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), началась в 1987 г., когда был одобрен первый препарат, угнетающий репликацию вируса — азидотимидин [1]. В настоящее время для лечения больных ВИЧ-инфекцией используется антиретровирусная терапия (АРТ). АРТ не позволяет полностью удалить ВИЧ из организма, однако останавливает размножение вируса, что приводит к восстановлению иммунитета, предупреждению развития или регрессу вторичных заболеваний, сохранению или восстановлению трудоспособности пациента, увеличивает продолжительность жизни.

Перерывы в применении АРТ, ее прекращение приводят к развитию устойчивости (резистентности) ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП). Распространение резистентности ВИЧ к АРВП приводит к снижению эффективности лечения, увеличению смертности от ВИЧ/СПИД и росту стоимости антиретровирусной терапии. Снижение чувствительности ВИЧ к АРТ обусловлено возникновением мутаций в генах-мишенях АРТ (кодирующих нуклеотидные последовательности ревертазы, протеазы, интегразы, поверхностных и структурных белков). Резистентные варианты ВИЧ могут возникнуть за счет развития мутаций вируса у пациентов, принимающих АРТ (приобретенная резистентность), или быть переданы неинфицированным ранее людям от лиц, у которых такие варианты присутствуют (первичная, передаваемая резистентность). Как первичная, так и приобретенная резистентность ВИЧ может приводить к снижению эффективности терапии ВИЧ-инфекции как у отдельных пациентов, так и в популяции в целом, ограничивает возможности выбора АРВП.

Согласно Методическим рекомендациям «Определение чувствительности вируса иммунодефицита человека к лекарственным препаратам» исследование показано ВИЧ-инфицированным при неэффективности АРТ (если нет других явных причин неэффективности терапии: нарушение приема антиретровирусных препаратов, нарушение всасывания препарата); ВИЧ-инфицированным в период острой инфекции перед началом АРТ (если заражение ВИЧ произошло от партнера с неэффективной АРТ). В остальных случаях острой инфекции проведение исследования до начала АРТ не рекомендуется до тех пор, пока уровень первичной резистентности в регионе не достигнет 5%. С одной стороны, часть ВИЧ «прячется» в «скрытых резервуарах», там, где концентрация лекарственных средств ниже и где не происходит активного размножения, где он может существовать годами [1]. К таким «убежищам» относят, например, «спящие» (латентные) CD4 лимфоциты и фолликулярные дендритные клетки [2] в лимфоидной ткани.

С другой стороны, вирус изменяется (мутирует). Мутации ВИЧ происходят при копировании генетической информации и сборке вирусной частицы. Этот процесс происходит только внутри клеток «хозяина» и называется *репликация*. Репликация обеспечивает копирование генетической информации, закодированной в последовательности *нуклеотидов*, и передачу ее следующему поколению вирусов.

«Устройством» для копирования генетической информации вируса является белок обратная транскриптаза. У вируса иммунодефицита человека обратная транскриптаза работает не очень точно, допуская одну и более ошибок на 1700 копирований нуклеотидов [3], а с учетом того, что геном ВИЧ содержит 9000 нуклеотидных пар, то при сборке каждого вируса возникнет от 5 до 10 ошибок [4], т.е. *мутаций*. Мутации очень редко становятся для вируса конкурентным преимуществом, чаще они смертельны для вируса или же снижают его возможности к дальнейшему копированию, либо просто бессмысленны. Иногда же случайная мутация изменяет вирус таким образом, что позволяет ему выживать в присутствии противовирусного препарата. Следующие поколения вируса, унаследовавшие «защитную» мутацию, поразят большее число клеток, где образуют новые и новые вирусные частицы, но уже не чувствительные к действию препарата в его обычной концентрации (или же — не чувствительные вовсе). Такая потеря чувствительности вируса к препарату называется *резистентность* (устойчивость) к терапии.

Рекомендации по исследованию резистентности вирусов к антиретровирусным препаратам	
Клинические показания/рекомендации	Рациональность
Рекомендуются	
Вирусологическая неэффективность высокоактивной антиретровирусной терапии	Определение роли резистентности ВИЧ в неэффективности терапии, при наличии показаний - возможность использования максимально активных препаратов
Недостаточное уменьшение вирусной нагрузки после начала антиретровирусной терапии	Определение роли резистентности ВИЧ в неэффективности терапии, при наличии показаний - возможность использования максимально активных препаратов
Обсуждаются	
Острая инфекция ВИЧ	Определять, если резистентность вирусов к препаратам уже имела до заражения. При необходимости произвести соответствующие изменения режима приема препаратов
Обычно не рекомендуются	
Хроническая инфекция ВИЧ перед началом лечения	Наличие необычной резистентности вирусов. Обычные исследования могут не выявить небольшое количество резистентных вирусов
После отмены препаратов	Мутации, обуславливающие резистентность вирусов, в отсутствие действия препаратов могут сохраняться лишь у небольшой части популяции ВИЧ. Обычные исследования могут не выявить небольшое количество резистентных вирусов

Устойчивость — естественный ответ любого микроорганизма на селективное давление лекарственного препарата. ВИЧ не является исключением из этого правила. Высокая скорость репликации в сочетании с отсутствием механизмов проверки при работе обратной транскриптазы ВИЧ создает огромное количество генетически различных вариантов вируса, циркулирующих в организме больного, что в свою очередь является основой для очень быстрой изменчивости возбудителя при возникновении неблагоприятных для него факторов, в частности — при терапии различными АРВП [4, 5]. Устойчивость к антиретровирусным препаратам, возникающая при недостаточной приверженности пациента к терапии (правильности соблюдения рекомендаций врача по применению схем лечения) и/или при недостаточной мощности схемы, служит основной причиной неудач терапии ВИЧ-инфицированных. При этом репликация вируса подавляется не в полной мере, что приводит к постепенному появлению устойчивых вариантов ВИЧ.

Первые сообщения об устойчивости к азидотимидину были опубликованы в 1989 г. [6, 7]. С тех пор описана устойчивость ко всем новым препаратам, используемым в клинике: нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторам протеазы (ИП), а также ингибиторам слияния [5].

Особенностью всех РНК-вирусов, в частности ВИЧ, является то, что в организме хозяина эти вирусы существуют в виде множества генетически различных вариантов, получивших название «квазивиды» [4]. Причиной генетической изменчивости таких вирусов является отсутствие механизмов проверки (proof-reading) при работе фермента обратной транскриптазы, которая обеспечивает синтез ДНК с геномной РНК вируса в начале цикла репликации. Было установлено, что при обратной транскрипции происходят спонтанные ошибки, приводящие к появлению неправильного нуклеотида в синтезируемой цепи ДНК с частотой 1 на 10–30 тыс. нуклеотидов. Поскольку размер генома ВИЧ составляет около 10 тыс. нуклеотидов, в среднем при каждой репликации происходит 1 мутация. Изменение последовательности нуклеотидов может приводить к изменению последовательности аминокислот в белках ВИЧ, что в свою очередь может изменять структуру и/или функцию этих белков и влиять на скорость репликации вируса [5, 8]. Репликация ВИЧ — крайне интенсивный процесс, ежедневно образуется и уничтожается иммунной системой огромное количество вирионов. Недавние исследования показали, что время полужизни вириона ВИЧ около 30 мин, а количество вновь образованных вирусных частиц за сутки колеблется от 10⁹ до 10¹⁰ [9]. Генетическая изменчивость в сочетании с высокой скоростью репликации является прекрасной основой для эволюции вируса. При возникновении селективного давления, примером которого можно считать антиретровирусную терапию, происходит естественный отбор вирусных вариантов. Преимущество при этом получают вирионы, несущие мутации в генах белков-ферментов, являющихся мишенями терапевтического воздействия, поскольку из-за изменения аминокислотной последовательности белка может происходить значительное снижение аффинности (сродства) лекарственного препарата к соответствующему вирусному белку, а следовательно, снижается терапевтический эффект. Номенклатура мутаций ВИЧ традиционна для молекулярной биологии и указывает на аминокислотные замены в белках вируса. Например, M184V

означает замену аминокислоты метионина (М) на валин (V) в позиции 184 обратной транскриптазы ВИЧ. Скорость развития резистентности при монотерапии любым антиретровирусным препаратом варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев и зависит от количества мутаций, необходимых для репликации вируса в присутствии конкретного препарата (так называемый «генетический барьер»).

Так, единственная точечная мутация K103N приводит к высокой устойчивости ВИЧ к препаратам группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, а ее появление описано у 20 % женщин после однократного приема невирапина для профилактики перинатальной передачи ВИЧ [12]. Напротив, для развития высокой устойчивости к препарату из группы ингибиторов протеазы дарунавиру необходимо появление 11–12 мутаций [13]. Некоторые мутации, возникая на фоне терапии определенным препаратом, делают вирус устойчивым к нескольким или всем препаратам той же группы (перекрестная резистентность). В других случаях мутации ассоциированы с устойчивостью только к одному АРВП, никак не влияя на чувствительность вируса к другим препаратам. Важно, что изменение структуры вирусного белка может приводить не только к уменьшению связывания с его лекарственным ингибитором, но и к существенному снижению активности самого белка, что в свою очередь проявляется в уменьшении скорости репликации вируса, иногда очень значительном [3]. С точки зрения эффективности терапии это обстоятельство в принципе можно расценивать и как положительный эффект, поскольку оно сопровождается снижением вирусной нагрузки. При дальнейшем применении лекарственного препарата, к которому возникла резистентность, в результате естественного отбора начинается селекция вирусных мутантов, несущих такие изменения в геноме, которые приводят к компенсации сниженной активности измененного белка и сопровождаются повышением скорости репликации вируса, в результате чего вирусная нагрузка повышается [3, 14]. На фоне терапии несколькими АРВП резистентность может возникнуть только при появлении сразу нескольких мутаций одновременно. Таким образом, выявляются мутации в белках-мишенях основных классов АРВП. Для получения положительного результата необходимо наличие вирусной нагрузки не менее 100–1000 копий/мл. При проведении подобного анализа без сложных дополнительных исследований невозможно определить, присутствуют ли «физически» все или некоторые из выявленных мутаций на одном геноме. Другими словами, невозможно отличить смесь вирусов, содержащих разные единичные мутации, от смеси вирусов, содержащих сразу несколько мутаций. Интерпретация полученных результатов подразумевает сопоставление спектра выявленных мутаций с данными мировых компьютерных баз 62 данных, содержащих информацию о взаимосвязи выявленных мутаций с клинической резистентностью. При заражении от больного, получавшего ранее АРВП, возможна передача резистентных вариантов вируса, что приводит к появлению так называемой первичной резистентности. На сегодняшний день описаны случаи первичной резистентности ко всем классам АРВП. Обычно подобные сообщения появляются уже через 1–2 года после широкого внедрения препарата в клиническую практику. Крупное исследование эпидемиологии первичной резистентности в 17 странах Европы (САТСН), в котором было обследовано 1633 пациента с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в 1998–2001 гг., показало, что первичная резистентность к хотя бы одному препарату встречается в 9,9 % случаев, к НИОТ — в 6,9 %, к ННИОТ — в 2,6 %, к ИП — в 2,2 % и к препаратам двух и более групп — в 1,7 % [5].

Схожее исследование распространенности первичной устойчивости ВИЧ у 1082 пациентов в 10 крупных городах США в 1997–2001 гг. показало близкие результаты: устойчивость к хотя бы одному препарату — в 8,3 % случаев, к НИОТ — в 6,4 %, к ННИОТ — в 1,7 %, к ИП — в 1,9 %. При этом распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов европейского происхождения (13 %) была достоверно выше, чем у афроамериканцев (4,6 %), что, вероятно, отражает разницу в доступности медицинской помощи и терапии [23]. Из публикаций известно о проведении двух исследований распространенности первичной резистентности к АРВП в Узбекистане. Резистентность выявлялась с помощью генотипирования 64 с использованием наборов ViroSeq™ HIV-1 Genotyping System (Abbot Molecular Diagnostics, USA). В целом, эти данные свидетельствуют о низком уровне распространенности первичной резистентности ВИЧ в России до настоящего времени. Вероятно, это связано с относительно ограниченным применением антиретровирусной терапии до 2005–2008 гг. Быстрое расширение в последние годы бесплатного доступа к антиретровирусной терапии может в будущем привести к увеличению частоты первичной резистентности ВИЧ в нашей стране. Возможность наличия первичной резистентности ВИЧ у пациента, никогда ранее не получавшего антиретровирусную терапию, делает потенциально целесообразным определение чувствительности вируса до начала терапии.

Следует отметить, что обследованные нами пациенты, имеющие резистентность к АРВП, получали терапию в течение 3–6 лет, причем у большинства больных в качестве первой схемы лечения использовалась терапия двумя препаратами или отмечались перерывы в приеме АРВП, связанные с нерегулярными поставками препаратов либо побочными эффектами. Наличие вторичной резистентности, в особенности к нескольким группам антиретровирусных препаратов, создает для клиницистов большие сложности в выборе альтернативной схемы лечения для эффективного подавления репликации ВИЧ. Решению этой проблемы были посвящены многочисленные клинические исследования, результаты которых показали следующее. При наличии устойчивости ВИЧ оптимальная терапия должна включать не менее двух препаратов, к которым сохранена чувствительность вируса по данным лабораторных тестов. При этом предпочтение отдается новым ингибиторам протеазы, а также препаратам новых классов (ингибиторы слияния, ингибиторы интегразы, блокаторы CCR5-рецепторов), отдельные из которых уже продемонстрировали свою перспективность в лечении ВИЧ-инфекции, вызванной устойчивым вирусом. Дополнительную сложность в данном случае представляют не всегда предсказуемые лекарственные взаимодействия, которые могут приводить к снижению концентрации в крови некоторых препаратов, а также к токсическим эффектам.

Заключение: В настоящее время частота первичной резистентности в Узбекистане считается низкой. Однако, учитывая более широкое использование АРВТ у ВИЧ-инфицированных, в ближайшие годы можно ожидать увеличение данного показателя. Это может снизить эффект применения антиретровирусной терапии и привести к увеличению смертности от ВИЧ/СПИДа. У пациентов, длительно получавших АРВТ, велика вероятность появления резистентных форм ВИЧ, в особенности при наличии в анамнезе перерывов в терапии или использования схем, включающих только 1–2 препарата. Подбор новых схем терапии для таких больных должен основываться на результатах исследования устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский и др. М., 2003.
2. Shafer R.W., Schapiro J.M. Drug resistance and antiretroviral drug development // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 55. P. 817–820. 66
3. Lucas G.M. Antiretroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression: a tangled web is woven // Ibid. P. 413–416.
4. Julg B., Goebel F.D. HIV Genetic Diversity: Any Implications for Drug Resistance // Infection. 2005. Vol. 33. P. 299–301.
5. Vella S., Palmisano L. The Global Status of Resistance to Antiretroviral Drugs // CID. 2005. Vol. 41. Suppl. 4. P. S239–S246.
6. Larder B.A., Darby G., Richman D.D. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy // Science. 1989. Vol. 243. P. 1731–1734.
7. Larder B.A., Kemp S.D. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT) // Ibid. Vol. 246. P. 1155–1158.
8. O’Neil P.K., Sun G., Yu H. et al. Mutational analysis of HIV-1 long terminal repeats to explore the relative contribution of reverse transcriptase and RNA polymerase II to viral mutagenesis // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. P. 38053–38061.
9. Perelson A.S., Neumann A.U., Markowitz M. et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life span, and viral generation time // Science. 1996. Vol. 271. P. 1582–1586.

SUMMARY

The problem of antiretroviral drug resistance in treatment of HIV infection and resistance testing results in HIV-infected patients. Contemporary data on mechanisms of emergence, methods of detection, epidemiology and clinical relevance of HIV resistance to antiretrovirals are reviewed and the results of HIV resistance testing. HIV resistance is a result of mutations in viral genome due to errors during reverse transcription. On the background of therapy the virus selection resistant to the medications used are provided. Such viruses can be transmitted under infection (primary resistance). It most frequently appears in patients previously treated with one- or two-drugs regimens or who had therapy interruption.

УДК: 616.611-002-616.12-008.331.1-085.2

АНАЛИЗ УРОВНЯ КОМПЛАЕНТНОСТИ К ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И ТИПОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЦНС.

Абдумаликова Ф.Б.

Ташкентская Медицинская Академия

Ключевые слова: уровень комплаентности, приверженность к фармакотерапии, темперамент.

Актуальность: В последние годы четко определилась проблема комплаентности, означающая соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни и которая влияет на эффективность лечения пациентов по самым современным медицинским стандартам. Известно, что только 50% пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены к лечебным

рекомендациям, в то же время высокая приверженность к лечению достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов, имеющих хронические заболевания [5]. Накоплено достаточно много фактов влияния высокой приверженности лечению на конечные точки в процессе длительного лечения и наблюдения пациентов, как с хроническими заболеваниями, так и в случаях первичной профилактики [6].

Учитывая, что под комплаентностью стоит понимать часть убеждений личности в структуре психической деятельности, определяющую поведение человека, касающееся его отношения к производимым лечебным мероприятиям, рекомендациям и предписаниям со стороны врача, немаловажным является определить уровень комплаентности, придерживаясь психологического подхода, что в свою очередь даёт возможность учитывать эти данные при индивидуализации фармакотерапии. Сугубо медицинский подход к проблеме комплаентности личности, в основном, ориентирован на оценку степени соблюдения врачебных предписаний, в большей степени медикаментозных назначений. Применение клинико-психологического подхода для анализа проблемы комплаентности позволяет учитывать совокупность биопсихосоциальных факторов. Разработка дополнительных психологических критериев эффективности отношений комплаентности на основе деятельностной парадигмы предполагает исследование социальных, клинических, психологических, терапевтических факторов, формирующих комплаентность, а также когнитивной и коммуникативной составляющей личности [3].

Цель исследования: анализ уровня комплаентности у пациентов с хроническими заболеваниями, используя методику ориентированную на выявления приверженности личности лечению в зависимости от психологических и типологических свойств ЦНС.

Материалы и методы исследования.

В целях выявления социально-психологической характеристики населения нами было проведено анкетирования среди населения ряда поликлиник таких, как Консультативная поликлиника 1, клиники Ташкентской медицинской академии и семейные поликлиники №40, 16, 37. В анкетировании участвовали всего 146 жителей (46 жителей из Шайхантахурского, 62 жителя из Алмазарского и 38 жителей из Чиланзарских районов) различных возрастных категории с хроническими заболеваниями.

С целью оценки типологических и психологических свойства пациентов амбулаторно-поликлинических условий определения доминирующего типа темперамента пациентов проводилось с помощью личностного опросника Г. Ю. Айзенка. Личностный опросник Ганса Айзенка (EPI) определяет тип темперамента с учетом интроверсии и экстраверсии личности, а так же эмоциональной устойчивости. Тест-опросник используется для определения базовых личностных качеств и особенностей характера, которые необходимо учитывать в оценки приверженности к проводимой фармакотерапии для обеспечения психологической совместимости и повышения эффективности взаимодействия пациента и врача в условиях первичного звена [4]. Существует необходимость измерять уровень комплаентности у людей, страдающих хроническими заболеваниями, с целью диагностики индивидуально-психологических характеристик комплаентности и выработке рекомендаций врачам по работе с имеющимся уровнем приверженности лечению и по коррекции низкого уровня комплаенса, в случае манифестации заболевания данного контингента. Методически данный подход выполняется с помощью Шкалы Мориски-Грин включающую в себя 4 вопроса и предназначенная для поверхностного определения уровня комплаентности и оценки

причин нерегулярной фармакотерапии у амбулаторных пациентов направленных на выявление комплаентности больных к приему препаратов. Она может быть применена для выделения контингента, нуждающегося в дополнительном внимании, как недостаточно приверженных к лечению. Данная методика диагностики предназначена как для пациентов, имеющих хронические заболевания, требующих периодического наблюдения со стороны врача и продолжительного лечения, так и для проверки степени комплаентности у амбулаторных пациентов [2].

Статистическую обработку полученных результатов проводили по стандартным программам из пакета анализа (набора средств анализа данных «Microsoft Excel-2010») и используя показатели научно-доказательной медицины. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали критерии Стьюдента. За статистически достоверное изменение принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($P < 0,05$).

Результаты и их обсуждения: Целью диагностики темперамента является исследование психологических свойств личности с помощью личностного опросника, анализ выявленных характеристик, рекомендации по развитию сильных сторон и саморегуляции недостатков для формирования психологического здоровья и приверженности к лечению больных с хроническими заболеваниями [1]. Результаты проведенного анкетирования с помощью Теста для определения темперамента Г. Ю. Айзенка для выявления социально-психологической характеристики населения показывают, что среди пациентов первичного звена преобладают экстраверты, что составит – 46 % ($p < 0,05$), из них яркие экстраверты – 18 %, экстраверты – 28 %, склонные к экстраверсии – 2 %. Больные интроверты составляют – 14 %, склонные к интроверсии – 4 %. Среди населения имеются также пациенты со средним значением – амбоверты – 34 %.

Интерпретация полученных результатов проводилась на основе психологических характеристик личности, соответствующих тому или иному квадрату координатной модели с учетом степени выраженности индивидуально-психологических свойств и степени достоверности полученных данных. Используя данные обследования по шкалам экстраверсии, интроверсии и амбовертов, можно вывести показатели темперамента личности по классификации Павлова, который описал четыре классических типа: сангвиник, холерик, флегматик, меланхолик. По мнению Г. Айзенка яркие экстраверты относятся к сангвиникам, которые характеризуют такие черты, как общительность, контактность, разговорчивость, отзывчивость, непринужденность, жизнерадостность, беззаботность, инициативность. Типичные экстраверты – это холерики, активные, чувствительные, беспокойные, агрессивные, возбудимые, изменчивые, непостоянные, импульсивные, оптимистичные. Интроверты – это флегматики, преобладают такие черты как пассивность, осмотрительность, рассудительность, доброжелательность, управляемость и т.д. Глубокие интроверты – меланхолики, легко расстраивающиеся, тревожные, пессимистичные, сдержанные, необщительные, тихие и т.д.

Раннее выявление степени приверженности лечению у конкретного больного поможет врачу амбулаторного звена сориентироваться и определить направления, по которым нужно работать с пациентом помимо назначения лекарственной терапии. Оценка приверженности и ее контроль в течение длительного времени наблюдения и лечения пациента в условиях

первичного звена позволит уменьшить частоту обострений заболевания, улучшить качество жизни пациента, а также сократить прогрессирование заболевания вследствие контроля за адекватностью терапии и ее приемом. Оценка причин нерегулярной фармакотерапии у амбулаторных пациентов проводилась с помощью опросника Мориски-Грина, который состоит из ряда вопросов, направленных на выявление комплаентности больных к приему препаратов.

При обработке данных амбулаторных пациентов по опроснику по Мориски – Грина был подсчитан суммарный балл, который в среднем составил $1,65 \pm 0,94$ баллов, тогда как комплаентными считаются больные, набравшие 4 балла, что указывает на низкую степень приверженности пациентов первичного звена к фармакотерапии.

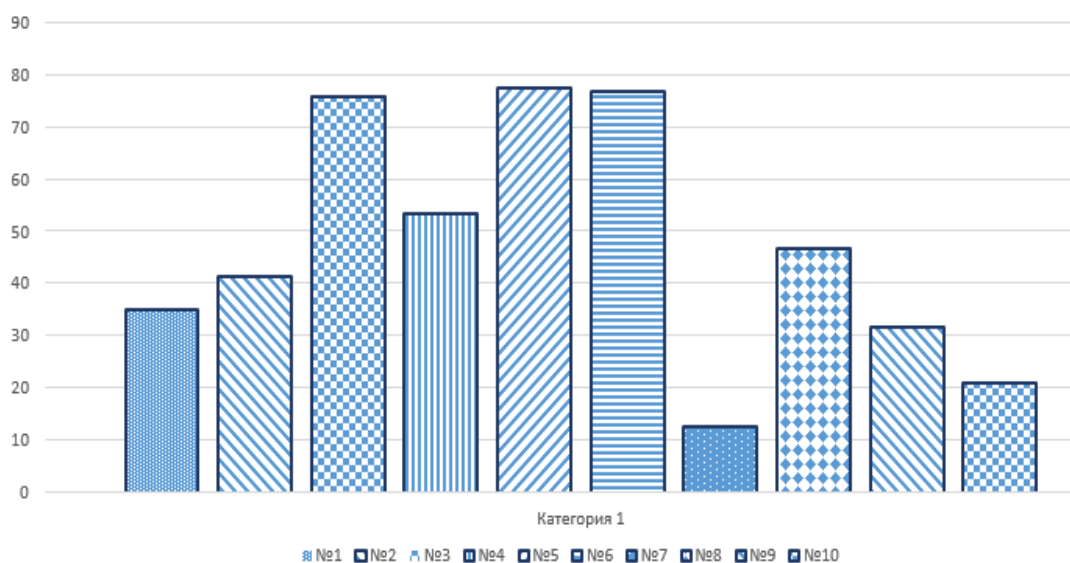


Рис. 1 - Результаты оценки причин нерегулярного приема/неприема терапии пациентов

Оценка причин нерегулярного или неприема терапии (рис.1) показало что, из опрошенных больных с хроническими заболеваниями 35,1% пациентов не всегда могут купить препарат в аптеки (№1), часть опрошенных считают что нет необходимости в лечении (№2) или не хотят принимать препарат постоянно (№4), 41,2% и 53,3%, соответственно, тогда как большинство пациентов – 75,8% ($p < 0,005$) забывают принять препарат(№3). Преобладающие большинство пациентов первичного звена, 77,5% ($p < 0,005$) указали что при нормализации основных гемодинамических показателей таких как АД, прекращают прием препаратов(№5), также 76,7% опрошенных иногда пропускают время приема, а прием в другое время для них неудобен (№6), что указывает на недооценки важности регулярного приема препаратов. Однако, в редких случаях причиной нерегулярной фармакотерапией было изменения препаратов врачом амбулаторного звена (№7), у 12,5 % исследованного населения. 46,7% больных уменьшили количество принимаемых таблеток по советам родных (№8) и 20,8 % опрошенных отказались от терапии без указания причины (№10). У 31,7 % опрошенных пациентов появлялась аллергическая реакция (№9), что и послужило нерегулярному приему и прекращению фармакотерапии в амбулаторных условиях.

Интерес к проблеме комплаенса весьма высок, так как огромную роль в лечении практически всех заболеваний имеет следование пациентов лечению. Изучение мотивационно-поведенческого компонента и его отражения во внутренней картине болезни представляется чрезвычайно важным при рассмотрении развития личности в условиях хронического заболевания в связи с тем, что мотивы и цели деятельности человека выражаются в его поведении, влияя на направленность больного либо на выздоровление, либо на пассивное отношение к заболеванию. При таком понимании анализ личности больного должен опираться на анализ мотивов ведущей деятельности: их содержание, степень подчинённости, общий профиль мотивационно-потребностной сферы и ценностно-смысловые образования личности в ситуации болезни [7]. При определении уровня комплаентности у пациентов с хроническими заболеваниями, использованна методика ориентированная на выявление приверженности личности к лечению и основанная на характеристиках, обуславливающих комплаентное поведение.

С целью выявления определённой взаимосвязи между психологическими характеристиками личности и уровнем комплаентности проведен сравнительный анализ с оценкой факторов, влияющих на следование и выполнение личностью лечебных предписаний. При исследовании эмоциональные особенности находили своё отражение в утверждениях, касающихся реагирования личности на пропуск препаратов, назначенное лечение, изменения настроения при приёме препаратов, ощущения, испытываемые при проводимой терапии, восприимчивость к мнению врача. Поведенческие параметры рассматривались в утверждениях, которые выявляют поведенческие модели по отношению к терапии, врачам, лекарствам.

Таблица 1

Оценка взаимосвязи характеристики личности по опроснику “Уровень комплаентности” с психологическими и типологическими свойствами ЦНС амбулаторных пациентов.

Психотип пациентов	Социальная комплаентность, баллы	Эмоциональная комплаентность, баллы	Поведенческая комплаентность, баллы	Общая комплаентность, баллы
Яркие экстраверты	22	25	21,5	68,5
Типичные экстраверты	18	17,5	15,5	48,5*
Интроверты	29	28	27	82
Глубокие интроверты	17	19,5	18	54,5*

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверное отличие показателей.

Оценка результатов при сравнения уровня выраженности показателей комплаентного поведения различных видов комплаентности с психотипом пациентов (табл. 2) установила что, наиболее выражены социальная, эмоциональная и поведенческая комплаентность у амбулаторных пациентов обладающих интроверсией личности, 29, 28 и 27 баллов соответственно, которые считаются флегматиками, с чертами как пассивность,

осмотрительность, рассудительность, доброжелательность, управляемость и т.д. Менее выраженный уровень общей комплаентности (Ок) – 68,5 баллов, выявленна у экстравертов, которые в более готовы способствовать процессу лечения, по сравнению с пациентами с недостаточной комплаентностью. Такими пациентами с низким уровнем социальной, эмоциональной и поведенческой комплаентности оказались глубокие интроверты Ок которых составила - 54,5 баллов ($p < 0,05$) и в особенности типичные экстраверты Ок – 48,5 баллов ($p < 0,05$) обладающие чувствительными, беспокойными, агрессивными, возбудимыми, изменчивыми, непостоянными чертами характера, что характерно холерикам.

Таким образом, следуя результатам исследования, можно утверждать, что уровень комплаентности соответствует реальной картине отношения людей к лечению и взаимосвязан с психологическими и типологическими особенностями личности пациентов, так как сангвиники и флегматики более ответственно подходит к вопросам, касающимся своего здоровья, чем лица холерики и меланхолики которые имели низкий уровень комплаентности.

Выводы:

Результаты проведенного исследования показывают, что среди опрашиваемых имеются моменты, которые могут способствовать возникновению проблем, связанных с фармакотерапией или условий для возникновения психологических помех и низкой приверженности к проводимой медикаментозной терапии. Это обстоятельство диктует необходимость проведения врачами среди населения просветительных работ по фармакотерапии, в частности о пользе и вреде ЛС для организма.

Каждый пациент имеет присущие только ему особенности и свойства темперамента. В связи с этим, необходимо разумно использовать положительные и отрицательные особенности каждого типа темперамента и учитывать эти данные при индивидуализации фармакотерапии в амбулаторной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов, Д.С. Комплаенс в медицине и методы его оптимизации (клинические, психологические и психотерапевтические аспекты) [Текст]/ Д.С. Данилов //Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10 –№ 1 – С. 13–20.
2. Кадыров Р. В., Асриян О. Б., Ковальчук С. А. Опросник «уровень комплаентности» / Монография. Владивосток.-2014. 23с.
3. Лапин И.П. Личность и лекарства. Введение в психологию фармакотерапии, Деан, СПб,2001, 414с.
4. Любов Е.Б., Литвищенко Ю.Ф. Фармакоэпидемиологические исследования в психиатрии. Сообщение 2. Качественный фармакоэпидемиологический анализ: обзор // Соц. и клинич, психиатрия. - 2000. - Т 10, №4.-С 98-107.
5. Мавлянов И.Р. Клинико-фармакологическая оценка проводимой терапии – способ оценки практических навыков по клинической фармакологии / Методическая рекомендация. Ташкент. -2005. 8с.
6. Мавлянов И.Р., Джамалутдинова И.Ш., Касымов А.Ш., Мавлянов С.И. Алгоритм рационального применения лекарственных средств // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2011, №7, С.82-89.

7.Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et at. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A frame-work for improvement. JAMA 1999;282:1458-65.

ХУЛОСА

Шундай қилиб, тадқиқотит натижаларига кўра, шуни таъкидлаш мумкинки, комплаентлик даражаси беморларни даволашга нисбатан муносабатини акс эттириб, шахсинг психологик ва типологик хусусияти билан бевосита боғлиқдир, хусусан сангвиник ва флегматиклар ўз соғлиғига доир масалаларга паст даражадаги комплаентликка эга холерик ва меланхоликларга нисбатан жавобгарлик билан ёндашиши аҳамиятга мойилдир.

SYMMARY

Thus, following the results of the study, it can be argued that the level of compliance corresponds to the real picture of attitudes towards treatment and correlated with psychological and typological personality types of patients, so sanguine and phlegmatic a more responsible approach to issues relating to their health than those choleric and melancholic that we had a low level of compliance.

УДК 576.851.132

НОВЫЙ СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ ПЛАЗМИДНОЙ ДНК ИЗ ШТАММОВ SALMONELLA TYPHIMURIUM

Абдухалилова Г.К., Ибрагимов А.А.
НИИЭМИЗ МЗ РУз

Ключевые слова: *Salmonella Typhimurium*, плазмиды, ацетат аммония.

Введение. Среди методов выделения плазмидной ДНК наиболее распространены разновидности метода щелочного лизиса клеток бактерий, разработанного Бирнбоймом и Доли в 1979 году (*Birnboim, Doly, 1979*) [1]. Они позволяют легко отделить плазмидную ДНК от высокомолекулярной хромосомной ДНК. В щелочных условиях при значении рН около 12,5 хромосомная ДНК фрагментируется и денатурирует необратимо, плазмидная ДНК также денатурирует, но не фрагментируется ввиду ее небольшого размера и обе цепи ДНК остаются сцепленными. Поскольку *in vivo* ДНК не бывает свободной от белков, то необходима депротеинизация образца. Вместе с ДНК частично выделяется и РНК, от которой избавляются с помощью фермента РНКазы [2]

Одним из широко используемых методов выделения плазмидной ДНК из штаммов *Salmonella Typhimurium* являются два варианта метода Кадо и Лю, основанные на щелочной экстракции клеток бактерий. В первом варианте выделяются плазмиды размером от 2 до 100 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.) во втором крупные плазмиды размером 60 – 300 т.п.н.. [3, 4].

Анализ плазмидного спектра *S. Typhimurium* методом Кадо и Лю отмечено в работах (6-11), где были выявлены штаммы не содержащие и содержащие плазмиды, плазмиды различающиеся по размеру и количеству копий в данном штамме, и характеристика R-плазмид.

Также для анализа крупных плазмид используется метод «in situ», который основан лизисом клеток непосредственно в лунках агарозного геля с последующим электрофорезом для выявления плазмид [4,5].

В отношении выше отмеченного метода Кадо и Лю, в процессе выделения плазмид, для утилизации белков и полисахаридов используется токсичный фенол. В связи с чем, был разработан модифицированный метод щелочной экстракции где в процессе выделения плазмид для утилизации белков и полисахаридов вместо фенола используют ацетат аммония [12].

Использование ацетата аммония в процессе выделения плазмид из штаммов *S. Typhimurium* отмечено во многих современных работах, где протоколы отличаются применением в концентрации ацетата аммония от 2М до 8М, в большей степени используется 7,5М [12-15]. Применение в протоколе ацетата аммония, препараты плазмидной ДНК имеют высокую чистоту, которые пригодны для – эндонуклеазной рестрикции при картировании генома данной плазмиды [12, 15], выявления генов лекарственной устойчивости методом ПЦР [12-14], секвенирования в выявлении уникальных участков и точечных мутаций в цепи нуклеотидной последовательности специфических генов лекарственной устойчивости [16, 17,18].

В зависимости поставленной цели, плазмидную ДНК выделяют из малых (минипреп) или больших объемов (максипреп) суспензии бактерий [12]. Минипрепаративное выделение плазмидной ДНК (минипреп) представляет собой одну из модификаций метода щелочного лизиса клеток бактерий. Это один из лучших методов для получения плазмидной ДНК высокого качества. Его достоинствами являются простота и высокая скорость, сравнимая только с выделением ДНК на микроколонках. Количества ДНК достаточно для нескольких рестрикций. При масштабных проектах используют процедуру максипреп. Выделение плазмидной ДНК в больших объемах (максипреп), этот метод предназначен для получения значительных количеств плазмидной ДНК высокого качества. Это бывает необходимо при продолжительной масштабной работе с определенными векторами, рекомбинантными конструкциями или клонированными генами. Этот метод также представляет собой модификацию метода щелочного лизиса бактериальных клеток. В определенном смысле процедура выделения ДНК сводится к пропорциональному увеличению количества исходного материала и объемов реагирующих растворов [12].

Количественная и качественная оценка образца полученной ДНК осуществляется при последующей стандартной процедуре электрофореза ДНК в агарозном геле путем визуального сравнения с образцами известной концентрации. Спектрофотометрическое определение дает более точную характеристику препарату ДНК [2,4]. Плазмидная ДНК разделяется в геле горизонтального или вертикального электрофореза, где в процессе перемещения плазмид к аноду, плазмиды разделяются в зависимости их молекулярной массы. После окрашивания геля в растворе этидиум бромид, ДНК связываясь с этидиум бромидом дает свечение в проходящих лучах УФ. Молекулярную массу плазмид определяют по отношению известного маркера, например по фрагментам ДНК бактериофага лямбда расщепленной эндонуклеазами Hind III или Eco RI [2].

Цель этой работы заключалась разработать на основании известных методов новый и легкодоступный метод выделения плазмидной ДНК из внебольничных штаммов *Salmonella Typhimurium*.

Исследования, представленные в этой статье были выполнены в рамках фундаментального гранта № Ф6-СС-1-73326: «Выявление причин и механизмов патогенеза затяжных и хронических форм течения бактериальных кишечных инфекций» (03.01.2012г. по 31.12.2016).

Материалы и методы исследования. В этой работе была использована культура семи местных внебольничных штаммов *Salmonella Typhimurium* с номером их регистрации (004695/500-3; 004700/674; 004699/92; 004500/757; 004437/158; 0044374/493; 004983/81).

Для выделения плазмид методами Кадо и Лю, *in situ* и максипреп, суточные изоляты штаммов *S. Typhimurium* были выращены на среде Мюллера-Хинтона Агар производства GEETA PHARMA (Himedia) Индия, затем культуры культивировали в течение 18ч на питательном бульоне производства GEETA PHARMA (Himedia) Индия с добавлением химически чистого антибиотика цефтриаксон и ципрофлоксацин производства GEETA PHARMA (Himedia), Индия в концентрации 512 мкг/мл.

Для выделения бактериальных плазмид были использованы методы:

- 1) Метод Кадо и Лю, основанный на щелочном лизисе клеток бактерий (3). Электрофорез препаратов плазмидной ДНК выделенные этим методом проводили в двух вариантах в ТБЕ буфере в 2% и во втором варианте в 0,5% агарозном геле.
- 2) Метод «*in situ*», основанный лизированием клеток бактерий непосредственно в лунках агарозного геля с последующим электрофорезом [4,5].
- 3) Метод максипреп, основанный на модификации метода щелочной экстракции с применением ацетата аммония [12].
- 4) Новый метод, разработанный при НИИЭМИЗ МЗ РУз [19].

Результаты электрофоретической подвижности препаратов плазмид, полученные выше отмеченными методами наблюдали визуально в проходящих лучах УФ – трансиллюминатора, затем гель фотографировали цифровой камерой. Молекулярную массу плазмид оценивали по отношению маркера ДНК бактериофага -λ рестрицированная эндонуклеазой Hind III [2].

Результаты и обсуждение. Анализ плазмидной ДНК *S. Typhimurium* по методу Кадо и Лю. В этом методе была использована культура 4-х штаммов *S. Typhimurium* с номером их регистрации (004695/500-3; 004700/674; 004699/92; 004500/757).

На рис.1 представлена электрофореграмма электрофоретической подвижности ДНК плазмид исследуемых штаммов *S. Typhimurium*. В 3-х штаммах (75%) сальмонелл обнаружены по две крупные плазмиды с размером в пределах 270,0 и 67,5 т.п.н. (тысяч пар нуклеотидов). В штамме под номером регистрации 004699/92 обнаружено три плазмиды (25%) с размером 270,0; 67,5 и 49,0 т.п.н. (рис-1А, дорожка 3) В отношении анализа размера плазмид, все 4-ре штамма содержат плазмиды размером 270,0 т.п.н. (100%) и 67,5 т.п.н. (100%), и штамм под номером регистрации 004699/92 содержит третью плазмиду размером 49,0,2 т.п.н. (25%).

Таким образом, методом «щелочного лизиса» в исследуемых штаммах сальмонелл нами обнаружены крупные плазмиды, в том числе плазмиду, по электрофоретической подвижности, с молекулярной массой 67,5 т.п.н., которая по литературным источникам соответствуют R- плазмидам [7, 10, 20].

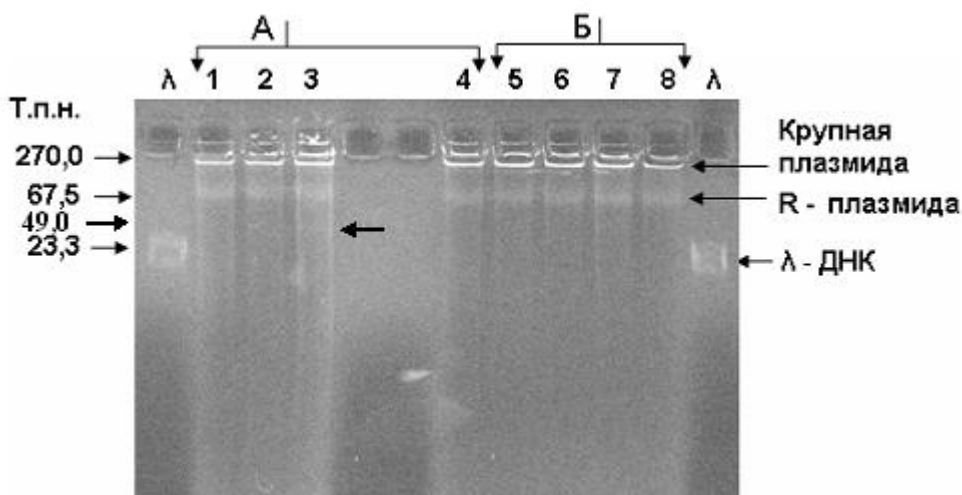


Рис. 1. Электрофореграмма плазмидной ДНК *Salmonella spp*

Плазмидная ДНК была выделена фенольным методом, Кадо и Лю. Дорожки: λ – нативная ДНК бактериофага лямбда; А) 1 – 4 штаммы, культивируемые в присутствии цефтриаксона; Б) 5 – 8 штаммы, культивируемые в присутствии цiproфлоксацина. Электрофорез проводили в 2% - м агарозном геле в ТБЕ буфере, 60В, 4ч. Гель фотографировали через проходящие лучи УФ. Штаммы сальмонелл, дорожки: 1,5 – 004695/500-3; 2,6 – 004700/674; 3,7 – 004699/92; 4,8 – 004500/757.

Анализ плазмидной ДНК *S. Typhimurium* методом *in situ*. В этом эксперименте было использовано три штамма *S. Typhimurium*, под номером регистрации 004437/158; 0044374/493; 004983/81. Клетки культивировали в присутствии 512 мкг/мл цефтриаксона (вариант А) и 512 мкг/мл цiproфлоксацина (вариант Б), в течение 18ч при 37⁰С.

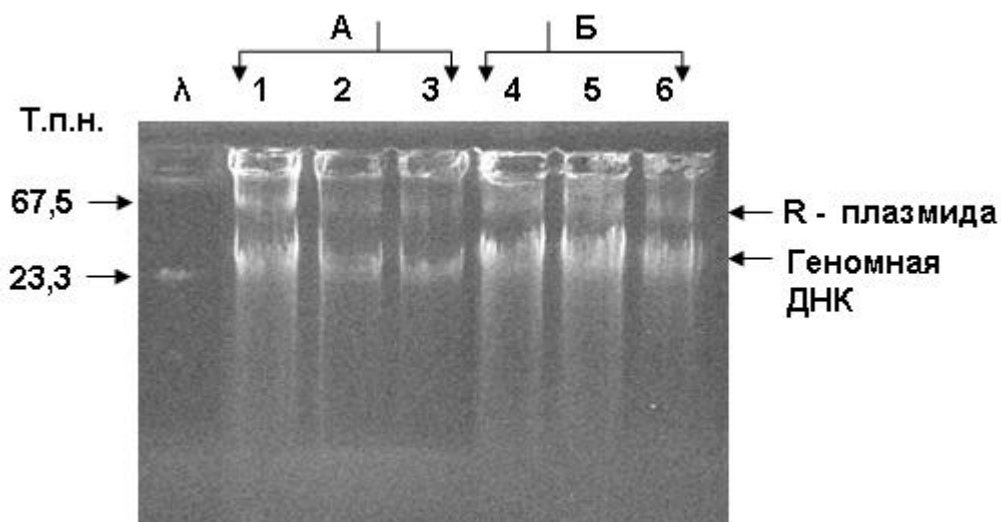


Рис. 2. Электрофореграмма плазмидной ДНК *Salmonella spp*

Плазмидная ДНК была выделена методом *in situ*. Дорожки: λ – нативная ДНК бактериофага лямбда; А) 1 – 3 клетки бактерий устойчивые цефтриаксону; Б) 4 – 6 устойчивые цiproфлоксацину. Электрофорез проводили в 0,85% агарозном геле в ТБЕ буфере, 30В – 40мин, затем 120В – 1,2ч. Электрофорез проводили на холоду при + 4⁰С. Гель фотографировали через проходящие лучи УФ. Штаммы сальмонелл, дорожки: 1,4 –

004437/158; 2,5 – 0044374/493; 3,6 – 004983/81.

На электрофореграмме (рис-2) показано, что независимо от примененного антибиотика, все три штамма (100%) содержат крупную плазмиду с размером 67,5 т.п.н.

Далее мы сравнили картину электрофореграмм препаратов бактериальных плазмид, выделенные методом щелочного лизиса (вариант А) и методом *in situ* (вариант Б) рис-3.

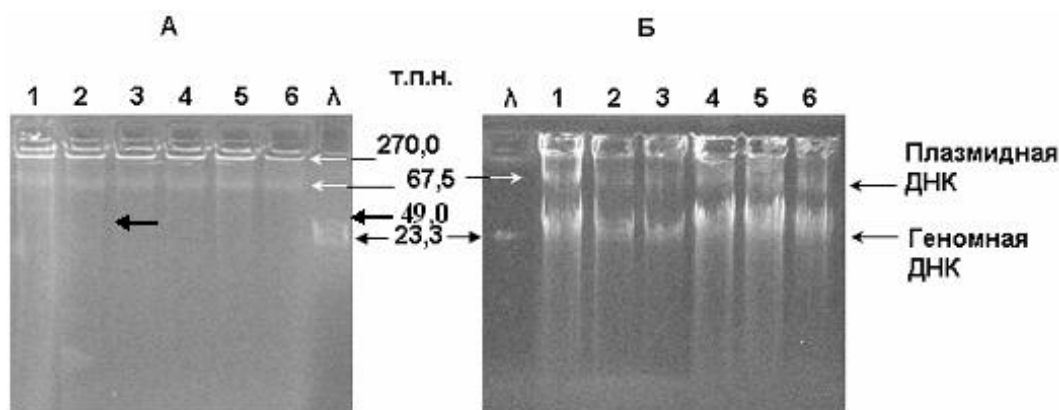


Рис. 3. Сравнительный анализ плазмидного спектра выделение методами щелочного лизиса (А) и лизиса клеток *in situ* (Б).

А) – Щелочной лизис бактериальных штаммов, несущих две системные плазмиды; 270,0 т.п.н. крупная плазида и 67,5 т.п.н. R- плазида.

Б) – метод *in situ*, бактериальных штаммов несущие R - плазмиду 67,5 т.п.н.

Дорожки: λ – нативная ДНК фага лямбда 23,3 т.п.н.; 1,2,3 устойчивые цефтриаксону; 4,5,6 – устойчивые ципрофлоксацину.

В варианте (А – метод щелочного лизиса), выделяется по две крупной плазмиде размером 270,0 и 67,5 т.п.н. и в одном из штаммов присутствием третьей плазмиды с размером 49,0 т.п.н. Хромосомная ДНК на этой электрофореграмме не наблюдается. При этом методе при высоких значениях рН 12,5 хромосомная ДНК полностью деградируется и утилизируется в процессе выделения плазмид.

В варианте (Б – метод *in situ*) выделяется только плазида размером 67,5 т.п.н. Однако при этом методе в аликвотах сохраняется хромосомная ДНК наблюдаемая на этой электрофореграмме.

Электрофорез в холодных условиях для анализа мелких и крупных плазмид.

В этом эксперименте были использованы 7-мь этих же штаммов *S. Typhimurium* (№ регистрации: 004695/500-3; 004700/674; 004699/92; 004500/757; 004437/158; 0044374/493; 004983/81). Плазмиды выделяли методом «щелочного лизиса», однако электрофорез проводили в холодных условиях при 4⁰С в течение 18ч.

Препараты плазмидной ДНК были выделены с помощью метода Кадо и Лю щелочного лизиса. Дорожки: М- маркер, λHind III; 1 – нативная ДНК бактериофага лямбда; 2 – 5 клетки бактерий устойчивые цефтриаксону; 6 – 8 устойчивые ципрофлоксацину. Электрофорез проводили при +4⁰С, 0,5% агароза в ТБЕ буфере, 30В – 18ч. Гель фотографировали через проходящие лучи УФ. № штаммов *S. Typhimurium* 2 – 8 соответственно: 004695/500-3; 004700/674; 004699/92; 004500/757; 004437/158; 0044374/493; 004983/81.

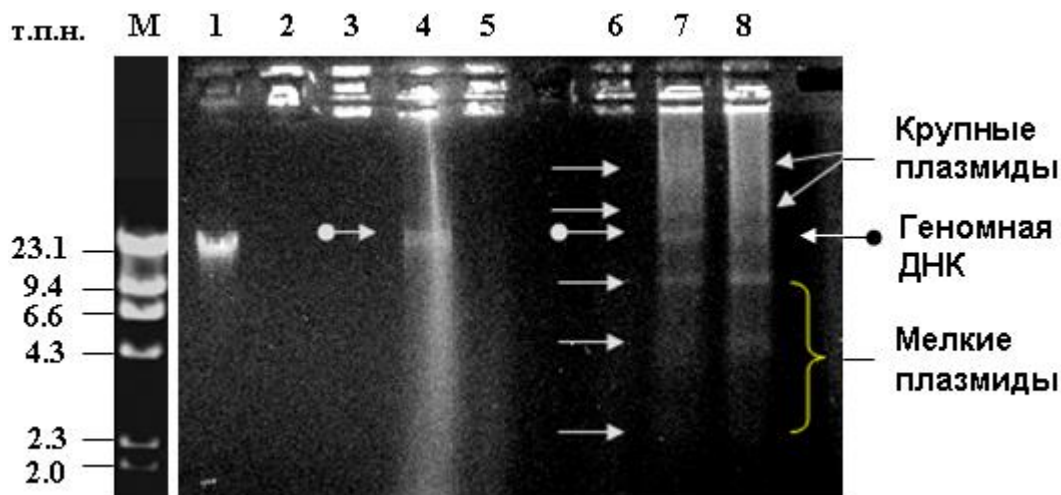


Рис. 4. Электрофоретическое разделение плазмидной ДНК в холодных условиях в течение 18 часов

На электрофореграмме (рис-4), из 7-ми штаммов (100%), в двух штаммах (28,57%) обнаружены по две крупные плазмиды размером 270,0 и 67,5 т.п.н. и по три мелких плазмид с размером 9,4; 4,3 и 2,3 т.п.н. (дорожки 7 и 8). В остальных 5-ти штаммах на электрофореграмме плазмиды не обнаруживаются.

Таким образом, на основании результатов картин электрофореграмм препаратов плазмид выделенные выше отмеченными методами и анализа их спектра, в исследуемых штаммах *S. Typhimurium* обнаружены мелкие и крупные плазмиды размером от 2,3 до 270,0 т.п.н. и различием их количества в данном штамме.

Анализ плазмидной ДНК штаммов *S. Typhimurium* по методу разработанного при НИИЭМИЗ МЗ РУз. Этот новый метод выделения плазмид из штаммов *S. Typhimurium* нами был разработан на основе модификации метода по работе [12]. В процессе выделения плазмидной ДНК для утилизации белков и полисахаридов из лизата вместо фенола использовали 5М ацетат аммония [19].

На рис-5 представлены результаты электрофореза плазмидной ДНК выделенные новым способом [19] в сравнение с аналогом [12]. На картине электрофореза наблюдается заметная разница в отношении концентрации плазмид сравниваемых обоих вариантов. В 5-й дорожке (рис. 5) наблюдается присутствие 7-ми плазмид (100%) выделенные новым способом. Из них две крупные плазмиды с размером по электрофоретической подвижности в пределах 270,0 и 67,5 т.п.н., и 5-ть плазмид с размером в пределах 9,4; 8,3; 4,3; 3,2; 2,3 т.п.н., которые наблюдаются ниже геномной ДНК. Однако препараты плазмид выделенные по методу аналога, 6-я дорожка (рис.5), присутствие плазмид практически не наблюдается, за исключением одной плазмиды (14,28%) с размером 3,2 т.п.н.

В итоге, новым способом выделяются плазмиды с высокой концентрацией, плазмидный спектр которых визуально и ясно наблюдаются в агарозном геле в проходящих лучах УФ-транслюминатора.

Таким образом, на основании этого эксперимента при сравнении двух методов следует вывод о том, что выделение плазмидной ДНК из штамма *S. Typhimurium* новым способом на 85, 7% эффективнее по сравнению с методом аналога.

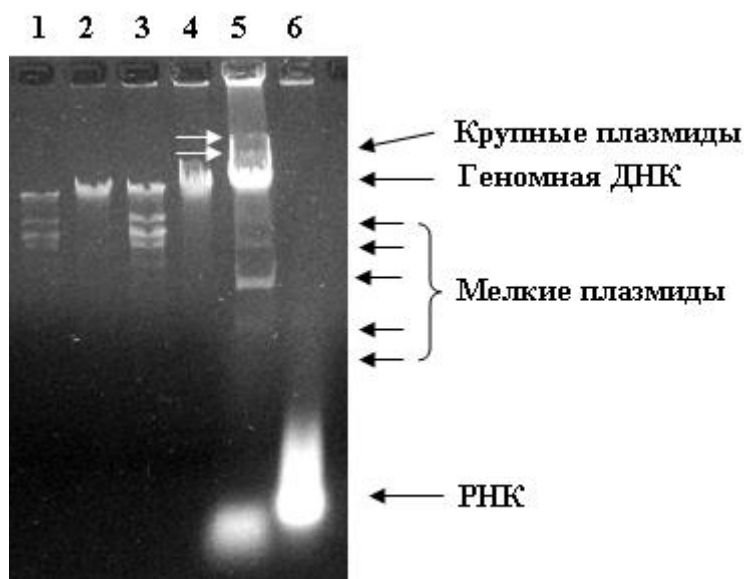


Рис. 5. Электрофореграмма плазмидной ДНК *S. typhimurium*, (№ штамма 004483/81)

Дорожки: 1,3- ДНК бактериофага лямбда рестрицированная эндонуклеазами *Hind* III и *Bam* HI соответственно; 2, 4 – нативная ДНК бактериофага лямбда; 5, 6 – *S. typhimurium*. Дорожки – 5 плазмиды выделенные новым способом; 6 – плазмиды выделенные по аналогу. Электрофорез проводили в 0,85% агарозном геле в ТАЕ-буфере, 15 мин при 20 V затем 1ч при 120 V.

Далее в процессе выделения плазмид из штамма под номером регистрации (004483/81) представлял интерес исследовать применение ацетата аммония с различной молярностью – 10М, 5М и 2М (моль/л) (рис-6).

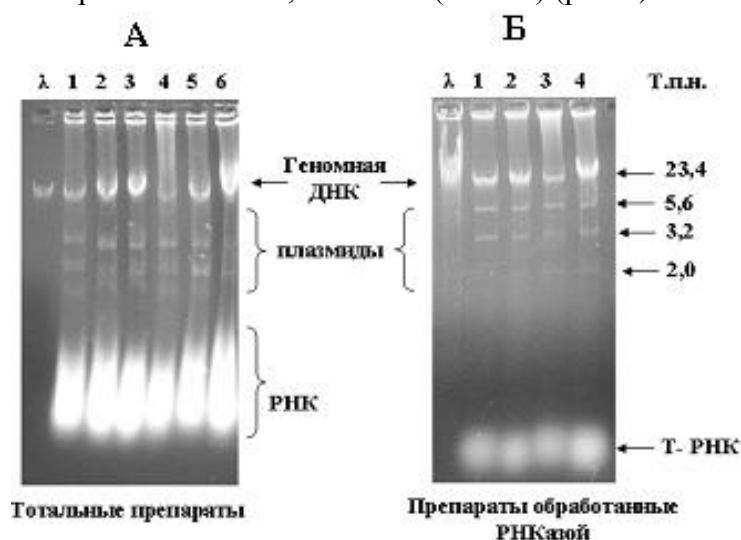


Рис-6. Выделение плазмид из штамма *S. Typhimurium* с применением различных концентраций ацетата аммония

А) дорожки: λ – нативная ДНК бактериофага лямбда; 1 – 3 клетки культивировали в присутствии цефтриаксона 512мкг/мл; 4 – 6 клетки культивировали без применения цефтриаксона. При выделении плазмид были использованы различные концентрации по молярности ацетата аммония, дорожки: 1,4 – 10М; 2,5 – 5М; 3, 6 – 2М. Б) дорожки: λ –

нативная ДНК бактериофага лямбда; 1,2 – клетки культивировали в присутствии цефтриаксона 512мкг/мл; 2,4 – клетки культивировали без применения цефтриаксона. При выделении плазмид был использован 5М ацетата аммония. Препараты были обработаны РНКазой. № регистрации использованного штамма 004983/81. Электрофорез проводили в 0,85% агарозном геле в ТАЕ-буфере, 15 мин при 20 V затем 1ч при 120 V.

В этом эксперименте было использовано два варианта культивирования этого штамма, с применением и в отсутствии антибиотика цефтриаксона. На рис.6 представлена картина электрофореза этого эксперимента. По картине плазмидного спектра, в варианте с применением антибиотика (дорожки 1-3) и без применения антибиотика (дорожки 4-6), различий по плазмидному профилю в обоих вариантах не наблюдается. Результаты этого эксперимента с применением различных концентраций ацетата аммония (рис.6/А) показали, что в процессе выделения плазмид для утилизации белков и полисахаридов из лизата, наиболее эффективным была концентрация 5М ацетата аммония.

В параллельном варианте (рис.5.Б), этот штамм также культивировали в присутствии цефтриаксона (дорожки 1,2) и без применения антибиотика (дорожки 3,4), затем аликвоты тотальных препаратов были обработаны РНКазой с целью утилизации фракций РНК. В этом варианте также не наблюдается различия по плазмидному профилю в штамме культивируемого с применением или без применения цефтриаксона.

Далее на основании сравнительного анализа электрофореграмм плазмидной ДНК бактерий выделенные методами Кадо и Лю (рис.1, 4), *in situ* (рис-2) и аналога (рис-5 дорожка 6) и электрофореграммы (рис.6), протокол нового способа выделения плазмид был применен одновременно на 20-ти штаммах *S.Typhimurium*.

На рис.7 представлена электрофореграмма на наличие и отсутствия плазмид в исследуемых штаммах *S.Typhimurium*.

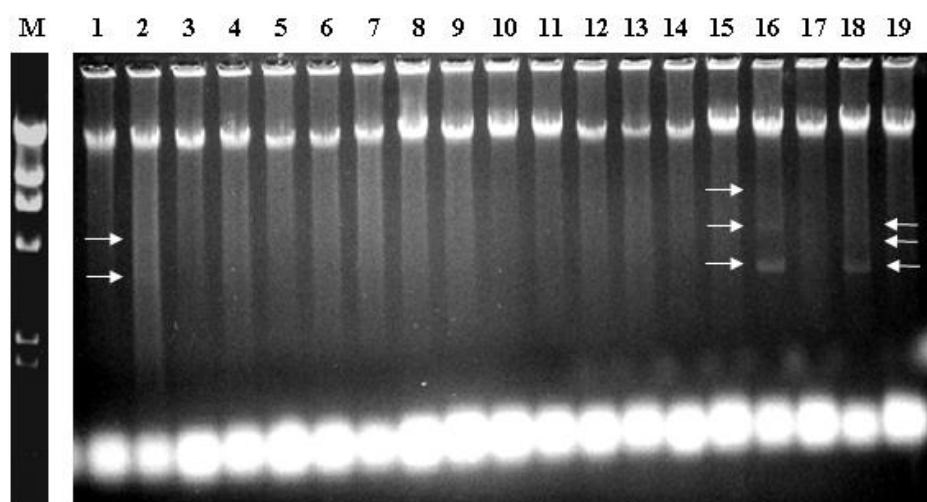


Рис. 7. Анализ на наличие плазмид в 19-ти штаммах *S.Typhimurium*

Дорожки: М, маркер – ДНК бактериофага лямбда рестрицированная эндонуклеазой *Hind* III. Электрофорез проводили в 0,85% агарозном геле в ТАЕ-буфере, 15 мин при 20 V затем 1ч при 120 V. Белыми стрелками показаны плазмиды.

На электрофореграмме рис.7 показано присутствие плазмид только в трех штаммах (дорожки 2,16,18). В свою очередь эти три штамма различаются по содержанию количества плазмид и их различия по молекулярной массе.

Таким образом, на основании результатов анализа электрофоретической подвижности плазмидной ДНК в 7-ми штаммах *S. Typhimurium* можно отметить следующие:

1. Из 7-ми, все штаммы (100%) имеют плазмиды размером 67,5 т.п.н.,
2. Из 7-ми, 4-ре штамма (57, 14%) имеют плазмиды размером 270, 0 т.п.н.,
3. Из 7-ми, один штамм (14,28%) имеет плазмиду размером 49,0 т.п.н.,
4. Из 7-ми, два штамма (28,57%) имеют по три плазмиды размером с размером 9,4; 4,3 и 2,3 т.п.н..

Выводы.

1. Таким образом, учитывая протоколы Кадо и Лю, in situ и аналога каждый из которых различается по процедуре выделения плазмид, отмеченные три метода в большей степени используемы для штаммов бактерий у которых были ранее выявлены плазмиды.
2. Разработанный при НИИЭМИЗ МЗ РУз, протокол нового способа, легко выполняемый и высоко эффективен в выделении бактериальных плазмид одновременно на 20-ти штаммах.
3. Картина электрофореграммы плазмидной ДНК выделенные новым способом легко в интерпретации и выявлении плазмидсодержащих штаммов по различию плазмидного профиля, плазмидный профиль которых может являться «паспортным лицом» при типировании данного штамма.
4. «Способ выделения плазмид *Salmonella Typhimurium*» зарегистрирован под номером «IAP 20150498», 23.12.2015г. Официальный Бюллетень. Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан. Ташкент, 2016. (19) UZ, 2 (178), с. 24-25.

ЛИТЕРАТУРА

1. Birnboim H., Doly J., 1979. Nucleic Acids Res., 7, 1533.
2. Sambrook, J. and Russell, D.W. (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Col Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. 3rd Ed, pp. 1.32, 1.35, 1.38.
3. Kado C.I., Liu S.T. J. Bacteriol.-1981.-Vol.145. - P.1365.
4. Eekhardt T. (1978). Plasllid, 1,584.
5. Харди К. Плазмиды. Методы. Москва. Мир. 1989.-267с.
6. Carattoli, A., E. Filetici, L. Villa A.M. Dionisi A. Ricci and I. Luzzi, 2002. Antibiotic resistance genes and *Salmonella* genomic island 1 in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated in Italy. Antimicrob Agents Chemother, 46: 2821-2828.
7. Carattoli A, Bertini A, Villa L et al. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. J Microbiol Methods 2005; 63: 219–28.
8. Шубин Ф.Н., Раков А.В., Кузнецова Н.А. Микробиологический молекулярно-генетический мониторинг за возбудителями кишечных инфекций как составная часть эпидемиологического надзора // Бюл. СО РАМН. 2011. (4). 100–106.
9. Шубин Ф.Н., Ковальчук Н.И., Кузнецова Н.А. и др. Микробиологический мониторинг за *Salmonella enteritidis* в Приморском крае. Фенотипическая и плазмидная характеристика возбудителя // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002. (1). 36–40.

10. Halawani E. and Shohayeb M. Molecular Characterization of Multiple Antibiotic Resistance in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and Eenteritidis Isolated in Saudi Arabia. *World Journal of Medical Sciences* 3 (2): 65-70, 2008.
11. Nakhaei Moghaddam, M., M.M. Forghanifard, and S. Moshrefi, Prevalence and Molecular Characterization of Plasmid-mediated Extended-Spectrum beta-Lactamase Genes (blaTEM, blaCTX and blASHV) Among Urinary *Escherichia coli* Clinical Isolates in Mashhad, Iran. *Iran J Basic Med Sci*, 2012. 15(3): p. 833-9.
12. Великов В.А. Молекулярная биология. Практическое руководство. Саратов: 2013.—84с.
13. Jason L. Wright, Martin Jordan & Florian M. Wurm. Extraction of plasmid DNA using reactor scale alkaline lysis and selective precipitation for scalable transient transfection. *Cytotechnology* 35: 165–173, 2001.
14. Majumdar S., Chatterjee A. Ammonium acetate induced isolation of plasmid DNA. *Online International Interdisciplinary Research Journal, {Bi-onthly}*, ISSN2249-9598, Volume-IV, May 2014 Special Issue.
15. Kotchoni S. O., Gachomo E.W., Betiku E. and Shonukan O. O. A home made kit for plasmid DNA mini-preparation. *African Journal of Biotechnology* Vol. 2 (4), pp. 88–90, April 2003.
16. Edelstein M., Pimkin M., Dmitrachenko T., et al. Multiple outbreaks of nosocomial salmonellosis in Russia and Belarus caused by a single clone of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium producing an extended-spectrum beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(8):2808-15.
17. В.К. Козырева, М.В. Эйдельштейн, Д.В. Тапальский, И.С. Азизов, А.В. Романов, Р.С. Козлов. Клональное распространение СТХ-М-5-продуцирующих нозокомиальных штаммов *Salmonella* Typhimurium в России, Беларуси и Казахстане. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012, Том 14, № 1.
18. И.А. Шагинян. Роль и место молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом анализе внутрибольничных инфекций. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. №3, Том 2, 2000, с.82-95.
19. Абдухалилова Г.К., Ибрагимов А.А., Ахмедова Х.Ю., Гулямов Н.Г., Ахмедов И. Ф. Способ выделения плазмид *Salmonella typhimurium*. *Официальный Бюллетень. Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан*. № IAP 20150498. Ташкент, 2016. (19) UZ, 2 (178), 24-25 с.
20. Bennett, P. M. 2008. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br. J. Pharmacol.* 153 (Suppl. 1):S347-S357.

ХУЛОСА

SALMONELLA TYPHIMURIUM ШТАММАРИДАН ПЛАЗМИДА ДНК -ЛАРИНИ АЖРАТИШНИНГ ЯНГИ УСУЛИ

Абдухалилова Г.К., Ибрагимов А.А.

Плазида ДНК сини ажратишнинг усулларида энг кўп тарқалгани бактерия хужайрасини ишқор билан парчалаш бўлиб, улардан Кадо ва Лю усуллари кенг қўлланилади. ССВ ЭМЮКИТИ да *Salmonella* Typhimurium штаммларидан плазида ДНК сини ажратишни янги усули ишлаб чиқилди. Плазмидани ажратишнинг янги усули ёрдамида бир вақтнинг ўзида йигирмата сальмонелла штаммларидан плазмидаларни ажратиш мумкин. Ажратилган плазмидаларни оқсил ва полисахаридлардан тозалаш учун захарли бўлган фенол ўрнига 5М аммоний ацетат қўлланилган.

РЕЗЮМЕ
НОВЫЙ СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ ПЛАЗМИДНОЙ ДНК
ИЗ ШТАММОВ SALMONELLA TYPHIMURIUM

Абдухалилова Г.К., Ибрагимов А.А.

Среди методов выделения плазмидной ДНК наиболее распространены разновидности метода щелочного лизиса клеток бактерий, одним из которых является известный и широко применяемый метод Кадо и Лю. При НИИЭМИЗ МЗ РУз разработан новый способ выделения плазмидной ДНК из штаммов *Salmonella Typhimurium*. Новый метод выделения плазмид легко выполняемый одновременно на двадцати штаммах сальмонелл. Для утилизации белков и полисахаридов из лизата был применен 5М ацетат аммония вместо токсичного фенола.

SUMMARY
NEW METHOD ISOLATION DNA PLASMID FROM
STRAIN SALMONELLA TYPHIMURIUM

Among isolation methods DNA plasmid are most extended versions of a method alkaline lysis bacteria cells, one of which is known and widely applied method Kado and Lu. At RIEMID MoH Uz the new method of isolation DNA plasmid from strain *Salmonella Typhimurium* is developed. The new method isolation bacterial DNA plasmid easily carried out simultaneously on twenty salmonella strains. To recycling of proteins and polysaccharides from lysate has been applied 5M ammonium acetate instead of toxic phenol.

УДК 616.981.48/49-053.36/37-08

ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Атамухамедова Д.М., Абдуллаева У.У., Махмудов Д.Л.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Ключевые слова: острые кишечные инфекции; инвазивные диареи; антибиотикорезистентность, дети, цефалоспорины

Актуальность: Инфекционные диареи в настоящее время занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости детей, уступая только острым респираторным инфекциям. Уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) у детей в 2,5-3 раза выше, чем у взрослых, при этом более половины регистрируемых случаев инфекционных диарей приходится на долю детей раннего возраста. По данным ВОЗ (2008), в мире ежегодно регистрируется до 2 млрд диарейных заболеваний и около 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений. В Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизодов инфекционных диарей у каждого ребенка младше 3 лет [1]. У детей инфекционная диарея по-прежнему является одной из основных причин смертности, причем не только в развивающихся странах. В настоящее время в Узбекистане отсутствуют согласованные подходы к терапии ОКИ у детей, причем частота назначения антимикробных препаратов остается на высоком уровне, особенно у госпитализированных пациентов. Основные принципы терапии ОКИ у детей предполагают целенаправленное воздействие, в первую очередь, на макроорганизм,

обуславливающее коррекцию возникших водно-электролитных расстройств, а также и элиминацию возбудителя. При остром гастроэнтерите ВОЗ считает абсолютно доказанной эффективность двух терапевтических мероприятий: регидратация и диетотерапия (2006), препаратов цинка (приказ 225 МЗ РУз). При этом не следует забывать, что более 70% всех инфекционных диарей у детей вызываются вирусными агентами, а при значительной вред макроорганизму. Формирование микроорганизмами – возбудителями инфекционных болезней устойчивости к антибактериальным препаратам относится к ведущим факторам, ограничивающим эффективность этой важнейшей группы лекарственных средств. С генетической точки зрения приобретенная резистентность клинически значимых бактерий может быть связана либо с приобретением новой генетической информации, либо с модификацией собственной.

Основным резервуаром генов резистентности, вероятно, являются свободно живущие бактерии. Представление о том, насколько широко среди этих бактерий распространены различные детерминанты резистентности, еще только формируется.

Цель настоящего исследования — оценка чувствительности штаммов *Shigella* spp. и *Salmonella* spp., выделенных из кишечника детей с острыми бактериальными диареями к используемым в терапевтической практике антимикробным препаратам.

Материалы и методы: Работа проводилась на базе клиники НИИЭМИЗ МЗ РУз и на базе 4 городской детской клинической инфекционной больницы Шайхонтохурского района. Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни за период с 2012 по 2016 годы. Были изучены 183 истории болезни детей в возрасте от года до 3 лет- 66 (36%), от 4 до 7 лет – 67 (36,6%), от 8 до 12 лет 30 (16,4%) , от 13 до 18 лет 20 детей (10,9%). Из них 95 (51,9 %) девочек, мальчиков 88 (48,1 %). По этиологической структуре из 183 историй болезни 162 (88,5 %) случая составили сальмонеллы, из них бактериологически установлено 147 (90,7%) культуры *S. enteritidis*, 11(6,8%) культур *S. typhimurium* и 4 (2,2%) сальмонелл других видов, 21 (11,5%) штамм шигелл, из них 11 (52,4%) культур *S. sonnei* и 10 (47,6%) — *S. flexneri*.

Чувствительность микроорганизмов к ампициллину/АМ, амоксициллину/АМХ, цефотаксиму/CFM, цефтриаксону/CFN, цефтазидиму/CFD, хлорамфениколу/CL, офлоксацину/OF, ципрофлоксацину/CIP, нифуроксазид(эрсефурил)/NF определяли диско-диффузионным методом в соответствии с Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам с использованием дисков (1999) и стандартами CLSI (quality management system model for health care; approved guideline. 2nd edition CLSI/NCCLS document HS1-A2. Wayne, PA, NCCLS, 2004 и Application of a quality management system model for laboratory services; approved guideline. 3rd edition, 2004). Контроль качества определения чувствительности проводили с использованием штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 и ATCC 35218 [10] .

Результаты: Из кишечника детей, поступивших в клинику НИИЭМИЗ МЗ РУз в детское отделение острых кишечных инфекций и 4 ДИБ с клиникой инвазивной диареи, было выделено 183 штамма сальмонелл. Подавляющее большинство штаммов, выделенных из кала больных сальмонеллезом, относилось к серотипам *S. Enteritidis* 147 (90,7%). Результаты собственных исследований в сравнении с данными литературных источников представлены в таблице 1.

Таблица 1.

**Чувствительность штаммов *Salmonella* spp. к
антибактериальным препаратам, %**

Тестируемые препараты	Собственные данные (n=162)			Ахметова Л.И и соавт. (Екатеринбург, 1999)			Sedrakyan A.N., (Армения, 2007)			Индия Akoachere JF et all [2009],
	Ч	УЧ	У	Ч	УЧ	У	Ч	УЧ	У	У
AM	75,5	13,5	11	83,3	10,6	6,1	10	20	70	13-15,5
AMX	97,5	—	2,5							
CFM	98,3	0,85	0,85	98,5	—	1,5	12	6	82	2,3
CFN	100	—	—	97	1,5	1,5	18	3	89	0
CFD	100	—	—				19	12,5	68,5	
CL	86,9	—	13,1				23	7	70	4-14,7
OF	100	—	—							9,4
CIP	100	—	—	100	—	—	98	—	2	0-1,4
NF	100	—	—	93,9	—	6,1				36,4

Ч — чувствительные штаммы, *УЧ* — умеренно чувствительные, *У* — устойчивые

Согласно комментариям (согласно "Методическим указаниям по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам")

- Ампициллин. Является типовым представителем подгруппы аминопенициллинов. Полученные результаты можно полностью экстраполировать на амоксициллин. Включение ампициллина в набор для тестирования энтеробактерий объясняется не столько клиническим значением этого антибиотика, сколько важностью оценки фенотипа исследуемого микроорганизма и внутреннего контроля качества.
- Основную роль в этиологии кишечных инфекций играют представители родов *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia* и *Yersinia*, относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae*, а также семейств *Spirillaceae* (род *Campylobacter*) и *Vibrionaceae*. В рутинной практике при кишечных инфекциях определение чувствительности следует проводить только для штаммов семейства *Enterobacteriaceae*. Подтвержденной клинической эффективностью обладают следующие антибиотики: нифуроксазид, ципрофлоксацин, офлоксацин.
- При генерализованных инфекциях, вызываемых микроорганизмами рода *Salmonella* (выделение возбудителя из стерильных локусов), в исследование необходимо включать цефалоспорины III поколения. Кроме того, при определении чувствительности энтеробактерий особенно важным является выявление штаммов, вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Для эффективного скрининга БЛРС необходимо проводить исследование с цефотаксимом, цефтриаксоном, цефтазидимом (даже если использование некоторых из них в качестве терапевтических препаратов не планируется).

- Значение остальных препаратов (доксциклин, левомицетин) невелико, так как они уступают по активности бета-лактамам антибиотикам.
- При выявлении штамма, подозрительного на продукцию БЛРС, рекомендуется провести подтверждающий тест с использованием "Набора дисков для определения продукции энтеробактериями бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) методом двойных дисков".

В случае выявления или подозрения на продукцию БЛРС необходимо информировать лечащих врачей о высокой вероятности клинической неэффективности терапии пенициллинами и цефалоспорином I - IV поколений, независимо от конкретных результатов определения чувствительности.

По данным литературных источников, среди возбудителей бактериальных кишечных инфекций, в том числе сальмонелл, выделенных в разных географических зонах, существуют значительные различия в частоте распространения антибиотикорезистентности [1, 2, 5, 6, 11]. Это утверждение наглядно иллюстрируют приведенные в таблице данные. Так, если в нашем исследовании тестированные штаммы сальмонелл сохраняли высокую чувствительность (практически 100%) к различным группам антибиотиков (амоксциллину, цефалоспорином III поколения, аминогликозидам, фторхинолонам, нифуроксазиду), то для *S. typhimurium*, выделенных на других территориях, характерна крайне высокая устойчивость (более 50%) ко всем перечисленным препаратам [11]. Устойчивость к цефалоспорином III поколения *S. typhimurium* связана с достаточно быстрым распространением β -лактамаз расширенного спектра группы CTX-M.

Абсолютная чувствительность сальмонелл к фторхинолонам в частности к ципрофлоксацину объясняется, на наш взгляд, крайне редким использованием их в педиатрической практике. Снижение частоты применения нифуроксазида в последнее время также привело к восстановлению чувствительности сальмонелл к этому препарату. По нашим данным все тестированные штаммы были чувствительны к эрсефурилу (нифуроксазид). По-прежнему сохраняется высокая чувствительность *Salmonella* spp. к аминогликозидам. Множественная устойчивость к антибактериальным препаратам в нашем исследовании была выявлена только в одном случае — *S. typhimurium* с фенотипом резистентности AM/CFN/CFD/CL. Один штамм *S. enteritidis* был нечувствителен к трем антибиотикам (фенотип AM/GE/CL). Спектр антибиотикорезистентности *Shigella* spp. был изучен на 21 штаммах (*S. sonnei* — 11 культур и *S. flexneri* — 10). Результаты представлены в таблице 2.

Сохраняется высокая чувствительность (>86%) шигелл к основным группам антибиотиков, используемым в стационарах: цефалоспорином, аминогликозидам. К сожалению, достаточно высокая резистентность шигелл к ампициллину (в 72,7% случаев) практически исключает этот препарат из протоколов лечения острых диарей с клиникой дистальных колитов. Препаратами резерва в лечении тяжелых форм шигеллезов остаются фторхинолоны.

Сравнивая литературные данные с нашими результатами можно сделать вывод, что результаты наших исследований в целом совпадают с литературными данными. Так, чувствительность шигелл (преимущественно *S. flexneri*) к ампициллину, по данным ряда авторов, практически отсутствует, составляя не более 1,8-4,5% [3,13]. Сохраняется высокая чувствительность *Shigella* spp. к цефалоспорином III поколения — 97,6-100%

[2,13]. Спектр антибиотикорезистентности шигелл в Индии (2009 год) сходен с нашими данными: штаммы, чувствительные к ампициллину, встречаются лишь в 32% случаев, к хлорамфениколу — в 52%, к цефтриаксону сохраняется абсолютная чувствительность [12].

Таблица 2.

**Чувствительность штаммов *Shigella spp.*
к антибактериальным препаратам (n=21), %.**

Тестируемые антибиотики	Процент чувствительных штаммов	Процент умеренно чувствительных штаммов	Процент устойчивых штаммов
AM	4,5	22,8	72,7
CFM	95,2	4,5	—
CFN	100	—	—
CFD	100	—	—
CL	77,8	—	22,2
OF	90,9	9,1	—
CIP	100	—	—
NF	100	—	—

Подобные исследования проводились в 2009 году и в Африке. Резистентность к ампициллину выявлена у 56% штаммов *Shigella spp.*, к хлорамфениколу — у 52%. Чувствительность к цефтриаксону и ципрофлоксацину регистрировали у 100% протестированных штаммов шигелл [9]. Проведенные исследования подтвердили тенденции последних лет в изменении спектра бактериальных кишечных инфекций у детей: отмечается рост числа случаев сальмонеллезной инфекции при умеренном снижении заболеваемости шигеллезами. В 2014 году доля детей, госпитализированных в отделение кишечных инфекций с диагнозом «дизентерия», составила менее 1%. По стандартам диагностики и лечения больных с ОКИ, ранний возраст пациентов с инвазивными формами бактериальных кишечных инфекций требует назначения им этиотропной антибактериальной терапии. Проведенные нами исследования позволяют рекомендовать начало эффективной стартовой терапии до определения вида возбудителя и его антибиотикорезистентности. Также ясно, что сохраняется чувствительность сальмонелл к широкому спектру антибактериальных препаратов. Большинство протестированных штаммов шигелл оказались нечувствительными к полусинтетическим пенициллинам. Вероятно, это связано с продукцией β -лактамаз широкого спектра, которые гидролизуют природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения [14]. К сожалению, возможности диско-диффузионного метода не позволяют подтвердить или опровергнуть это предположение. В настоящее время немалое значение для клинической практики имеют и плазмидные β -лактамазы расширенного спектра, поскольку именно они способны разрушать цефалоспорины III и, в меньшей степени, IV поколений. Анализ собственных и отечественных литературных данных позволяет сделать выводы о том, что штаммы

Salmonella spp. и *Shigella* spp., обладающие этим набором ферментов, пока не получили широкого распространения. *S. flexneri* в сравнении с *S. sonnei* обладают большей резистентностью к хлорамфениколу. Чувствительность сальмонелл к нифуроксазиду вероятно, объясняется тем, что данная группа препаратов практически перестали использовать при лечении ОКИ в последние годы. Отсутствие устойчивости изученных штаммов к фторхинолонам связано, на наш взгляд, с несколькими хорошо известными причинами: во-первых, препараты этой группы практически не используются в педиатрической практике (то есть в группе наиболее «активных потребителей» антибактериальных препаратов) и, во-вторых, резистентность к ним энтеробактерий, как показали наблюдения, формируется достаточно медленно.

Заключение. Проведенный нами анализ современной клинико-эпидемиологической ситуации подтвердил доминирование шигелл и сальмонелл в структуре детской заболеваемости острыми кишечными инфекциями на сегодняшний день. Мнение многих авторов о значительном росте резистентности классических возбудителей кишечных инфекций к основным антимикробным препаратам являются ошибочными, наши данные показывают, что такого рода тенденция не наблюдается в отечественной практике: по-прежнему шигеллы и сальмонеллы, чувствительны к антибиотикам основных групп лекарственных препаратов. Можно утверждать, что полусинтетические пенициллины не могут являться препаратами стартовой терапии из-за достаточно высокого уровня резистентности к ним изучаемых микробов. Препаратами выбора по-прежнему остаются цефалоспорины III поколения и аминогликозиды, нифуроксазид.

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Costa VM, McGrann KM, Hughes DW, Wright GD. Sampling the Antibiotic Resistome. *Science* 2006;311:374–7.
2. Грудина С.А., Сидоренко С.В., Федорчук В.В. и др. Динамика распространения антибиотикорезистентности среди *Streptococcus pneumoniae* в Москве в период с 1998 по 2003 гг. *Антибиотики и химиотерапия* 2004;49:25–34.
3. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам., Методические указания МУК 4.2.1890-04 Edn. М., 2004.
4. Clinical and Laboratory Standards Institution. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement. Approved standard M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institution 2006; Wayne, Pa..
5. Козлов РС, Сивая ОВ, Шпынев КВ и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2006;8:33–47.
6. Филимонова О.Ю., Грудина С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве с 2002 по 2004 г. *Антибиотики и химиотерапия* 2004;49:14–21.
7. Peric M, Bozdogan B, Jacobs MR, Appelbaum PC. Effects of an Efflux Mechanism and Ribosomal Mutations on Macrolide Susceptibility of *Haemophilus influenzae* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1017–22
8. Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the

- selection of antibiotics for respiratory tract infections. J Chemother 1997;9 Suppl 3:38–44
9. Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM, et al. Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. Antimicrob Agents Chemother.-2000;44:43–50.
10. Dunne MW, Khurana C, Mohs AA et al. Efficacy of Single-Dose Azithromycin in Treatment of Acute Otitis Media in Children after a Baseline Tympanocentesis. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2663–5
11. Сидоренко СВ, Иванов ДВ. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди внебольничных возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I. Антибиотики и химиотерапия 2005;3–10
12. Rafal'skii VV, Strachunskii LS, Krechikova OI, et al. [Resistance of ambulatory urinary infection pathogens according to the data of multicenter microbiological studies UTIAP-I and UTIAP-II]. Urologiia 2004;13–7.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Проведена оценка чувствительности штаммов *Shigella* spp. и *Salmonella* spp., выделенных из кишечника детей с острыми бактериальными диареями, к используемым в терапевтической практике антимикробным препаратам. Показано доминирование шигелл и сальмонелл в качестве основной этиологической причины инвазивных диарей у детей. Препаратами стартовой терапии остаются цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, а также нифуроксазид.

SUMMARY

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF MODERN CAUSATIVE AGENT OF OUT-OF- HOSPITAL BACTERIAL INTESTINAL INFECTIONS AT CHILDREN

The estimation of sensitivity strains *Shigella* spp and *Salmonella* spp., allocated from intestine of children with acute bacterial diarrheas, to antimicrobial preparations used in a therapeutic practice is conducted. Domination shigellas and salmonellas as the basic aethiology the reasons invasive diarrheas at children is shown. Preparations of starting therapy remain cephalosporins III generation, phtorxinolons and also nifuroksazid.

УДК 619:616.981.48:615.779.9

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ШТАММОВ E.COLI ИЗ МИКРОФЛОРЫ БИОТОПОВ ОРГАНИЗМА - КАК ИНДИКАТОР РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПОПУЛЯЦИИ

Бектимиров А.М.-Т., Абдухалилова Г.К., Ахмедов И.Ф.

**НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз,
Ташкент, Узбекистан**

Ключевые слова: *E.coli*, антибиотики, антибиотикорезистентность

Антибиотики применяются врачами самых разных специальностей, причем в ряде случаев специалисты не имеют достаточных знаний по вопросам применения противомикробных препаратов [1,8]. Существенно шире стал и спектр заболеваний, при

которых применяют эту группу лекарственных средств [3]. Постепенно антимикробные препараты (АМП) вышли за рамки «классических инфекций».

Огромное количество антибиотиков используется животноводством. Так, по данным Н. L. DuPont и J. H. Steele (1987) около 45% антибиотиков в США потребляется именно этой сферой. В 1999 году по данным, опубликованным Европейской федерацией здоровья животных (FEDESA), ежегодный расход антибиотиков во всем ЕС, включая Швейцарию, составил в целом 13 200 т. При этом медицина потребляет 8 500 т, а ветеринария — 3 900 т, 800 из которых (6% всего потребления антибиотиков) назначались в виде так называемых кормовых антибиотиков (стимуляторов роста животных).

Основной причиной пристального внимания к проблеме необоснованного применения антибиотиков является драматический рост резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Именно этот аспект остается приоритетным для Всемирной организации здравоохранения [2,9,10] и государственных систем здравоохранения во всех странах.

Резистентность к антимикробным препаратам, которая негативно влияет на результат лечения больных, является актуальной проблемой для всех стран мира. В последнее время наблюдается рост антимикробной резистентности штаммов *Escherichia coli* [1], причем частота резистентности имеет значительные колебания в разных странах мира к разным группам и классам антимикробных препаратов [8,10].

Вместе с тем существует и еще одна важная сторона проблемы применения АМП — необоснованное негативное воздействие на микробиоценозы человека. *E.coli*, как представитель нормальной микрофлоры организма (индигенный представитель микрофлоры кишечника), подвергается воздействию антимикробных препаратов (АМП), назначаемых с профилактической, лечебной, технологической и пр. целью [1].

Таким образом, динамика изменения фенотипа антибиотикорезистентности штаммов *E.coli*, может служить индикатором формирования резистентности к АМП других микроорганизмов, в том числе патогенных, циркулирующих в данной популяции (человек, млекопитающие, птицы и пр.).

В этом случае чувствительность штаммов *E.coli*, циркулирующих в определенной популяции, животноводческом и птицеводческом хозяйстве, регионе, и пр., может служить своего рода индикатором динамики изменения фенотипа антибиотикорезистентности, по аналогии с «санитарно показательными микроорганизмами» в санитарной бактериологии.

Проведены лабораторные микробиологические исследования по выявлению *E.coli* в образцах от цыплят и определению чувствительности к антимикробным препаратам.

Целью исследования явилось: выделение микроорганизмов, в том числе *E.coli*, из биотопов цыплят-бройлеров, их идентификация, установление фенотипа резистентности по общепринятым стандартам и определение чувствительности к применяемым антимикробным препаратам.

Материалы и методы. Был исследован 21 образец проб от 3-х голов 32 дневных цыплят. Каждый комплект образцов представлен: 1.трахея, 2.легкие, 3.сердце, 4.печень, 5.селезенка, 6.почка, 7.кишечник.

Выделение чистых культур микроорганизмов и их идентификация. Посев исследуемых образцов производился: 1. прямой высев из образцов на плотные питательные среды - Эндо, МакКонки, XLD, кровяной агар, ССДА, висмут-сульфит агар,

2. предобогащение на накопительных средах – пептонная вода, с последующим высевом на селенитовый бульон, тетрационатовый бульон, Раппопорта-Мюллера (RVS), 3. высеивание из накопительных сред на агар Эндо, МакКонки, XLD, висмут-сульфит агар.

При выполнении бактериологических исследований использовались питательные среды производства HiMedia (Индия), сертифицированные в Республике Узбекистан. Продукция компании HiMedia имеет Международный сертификат качества *IS/ISO 9001:2000* и *DNV 2005-OSL-AQ-0356*.

Перед применением каждая серия питательных сред проходила внутрилабораторный контроль на соответствие своему назначению с использованием имеющихся контрольных штаммов.

Культуры микроорганизмов идентифицированы по культуральным, морфологическим, тинкториальным, ферментативно-биохимическим и антигенным свойствам в соответствии с общепринятыми рекомендациями и определителем бактерий Берджи, 8-9 изданий – 1984, 1997 гг.

Диско-диффузионный метод (4-7). Антимикробную активность образцов определяли по чувствительности тест-культур микроорганизмов к антибиотикам на плотной питательной среде методом диффузии в агаре. Использовались коммерческие стандартные диски с антибиотиками (HiMedia, India): 1. Ампициллин, 2. Хлорамфеникол, 3. Гентамицин, 4. Цефуроксим, 5. Цефепим, 6. Цефтазидим, 7. Цефотаксим, 8. Доксициклин, 9. Ко-тримоксазол, 10. Ципрофлоксацин.

Для лабораторных исследований использовали 18-24 часовую агаровую культуру микроорганизмов, разведенную в стерильном физиологическом растворе и стандартизованную по стандарту мутности 0,5 по МакФарланду. Посев выделенных штаммов микроорганизмов производили на пластинчатый питательный агар Мюллера-Хинтона (Muller Hinton M173, HiMedia, India) методом газона. После подсыхания поверхности агара раскладывали стандартные диски с антибиотиками (HiMedia, India).

Учет результатов проводили через 18-24 часа инкубации в термостате при 37⁰ С по наличию зон угнетения роста микроорганизмов вокруг диска с антибиотиком. Замер диаметров зон проводили с помощью линейки HiAntibiotic ZoneScale-с и выражали диаметр зоны отсутствия роста тест-штамма в мм. Контролем роста микроорганизмов служил посев тест-культур микроорганизмов на среду без антибиотиков.

Исследование коммерческих антимикробных препаратов методом серийных разведений (4,7). Для оценки чувствительности к антибиотикам использовались широко применяемые в практике антимикробные препараты (торговые названия): 1. Энзофлоксацин 10%, 2. Макроприм, 3. Левостар, 4. Флоникол-О, 5. Ветилозин, 6. Фуразолидон, 7. Гентамицина сульфат.

Антибиотики растворяли в стерильной дистиллированной воде pH 7,2-7,4 и готовили серию из 2-х разведений: 1. представленная дозировка (на 1 литр воды), 2. 10-ти кратная дозировка (на 0,1 литр воды).

Концентрации антибиотиков подобраны в соответствии с представленной дозировкой и методом применения.

Полученные результаты и обсуждение. Всего выделено 16 культур *E.coli*, с которыми в последующем проводились исследования по чувствительности к антибиотикам.

Определение чувствительности к антибиотиками штаммов *E.coli* стандартными дисками показала следующее (таблица 1).

Таблица 1.

Чувствительность к антибиотикам штаммов *E.coli*, выделенных из образцов от 32-х дневных цыплят (n=16 штаммов *E.coli*.)

Антибиотик	Доза на диске, мкг	Интерпретация			Штаммы, абс			% штаммов		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ампициллин	10	≥17	14-16	<13	3	2	11	18,8	12,5	68,7
Гентамицин	10	≥15	13-14	<12	8	3	5	50,0	18,8	31,2
Цефуроксим	30	≥18	15-17	<14	14	2	0	87,5	12,5	0
Цефепим	30	≥18	15-17	<14	13	3	0	81,3	18,7	0
Цефтазидим	30	≥18	15-17	<14	10	6	0	62,5	37,5	0
Цефотаксим	30	≥23	15-22	<14	16	0	0	100	0	0
Доксициклин	30	≥16	13-15	<12	2	2	12	12,5	12,5	75,0
Котримоксазол	1,25/ 23,75	≥16	11-15	<10	0	4	12	0	25,0	75,0
Ципрофлоксацин	5	≥15	16-20	<21	1	2	13	6,3	12,5	81,2
Хлорамфеникол	30	≥18	13-17	<12	4	5	7	25,0	31,2	43,8

Примечание: R-Резистентные, I-промежуточные, S-чувствительные

Резистентных штаммов *E.coli* к Цефуроксиму, Цефтазидиму, Цефепиму, Цефотаксиму не обнаружено (промежуточных к Цефуроксиму, Цефтазидиму, Цефепиму, – 12,5%, 37,5%, 18,7% соответственно).

100 % штаммов *E.coli* были чувствительны к цефотаксиму. Штаммов *E.coli*, чувствительных к котримоксазолу не выявлено; 25,0% штаммов были промежуточными, 75,0% - резистентными.

К ципрофлоксацину отмечена высокая резистентность – 81,2% штаммов *E.coli* (12,5% - промежуточные).

Фенотип резистентности: *Ампициллин – Гентамицин – Доксициклин - Котримоксазол - Ципрофлоксацин.*

Фенотип чувствительности: *Цефуроксим – Цефтазидим – Цефепим - Цефотаксим,* Более половины изученных штаммов *E.coli* были резистентными к ампициллину (68,7%), доксициклину (75,0%), котримоксазолу (75,0%).

При определении чувствительности к представленным коммерческим антимикробным препаратам, используемым в практической деятельности было установлено:

чувствительны к: *Макроприм, Левостар, Флоникол-О;*

резистентные к: *Ветиллозин, Фуразолидон.*

Enzofloxacin 10%, Гентамицина сульфат в рекомендуемых дозировках (на 1,0 литр воды) не оказывают антимикробного действия. Их действие на выделенный возбудитель проявляется при 10 кратном увеличении дозы (на 0,1 литр воды).

Анализ полученных результатов, с использованием данных об уровне и спектре применяемых в данном хозяйстве антимикробных препаратов, может показать тенденции

развития антимикробной резистентности в популяции и даст возможность сопоставить с данными по антибиотикочувствительности и фенотипам резистентности патогенных штаммов.

Выводы.

1. Все штаммы *E.coli*, высеваемые из материала из тушек цыплят-бройлеров чувствительны к цефалоспорином
2. Отмечается высокий процент резистентных штаммов *E.coli*, выделенных из материала от тушек цыплят-бройлеров, к Ципрофлоксацину – 81% штаммов
3. Более половины штаммов штаммов *E.coli*, выделенных из материала от тушек цыплят-бройлеров, устойчивы к Ампициллину (69%), Доксициклину (75%), и Ко-тримоксазолу (75%).
4. Из представленных коммерческих антимикробных препаратов в отношении штаммов *E.coli*, выделенных из образцов материала, наиболее эффективны: Макроприм, Левостар, Флоникол-О.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Хаммаш Н. М., Игнатенко А. В. Анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов *E. coli*. Труды БГТУ, 2012. №4, Биотехнология, с.173-175
2. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе / под ред. Н. Kruse, F. Racioppi. – Рим: ВОЗ, 2011. – 80 с.
3. Захаренко С. М. Современные подходы к профилактике антибиотикассоциированной супрессии микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач выпуск #11/10
4. Клинические рекомендации Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия-2015-02. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (Москва, 22.05.2015 г.); 162 с.
5. Методические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам» МУК 4.2. 1890-04 РФ. 2004
6. Методические указания № 012-3/0093 «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам диско-диффузионным методом»// Составители Х.И.Исхакова и соавт. - Ташкент, 2007.
7. CLSI, M100-S24. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
8. Lautenbach, E., Metlay, J.P., Bilker, W.B., Edelstein, P.H., Fishman, N.O. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy // Clin Infect Dis. – 2005. – Vol. 41, № 7. – P. 923–929.
9. WHO Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance // World Health Organization. 2011. 105 p. http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf.
10. Zsuzsanna Jakab. Prevention of health-care-associated infections (HAI) and antimicrobial resistance (AMR) in Europe / V International Conference on Patient Safety, Healthcare Associated Infection and Antimicrobial Resistance. Madrid, Spain, June 2010.

РЕЗЮМЕ

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ШТАММОВ E.COLI ИЗ
МИКРОФЛОРЫ БИОТОПОВ ОРГАНИЗМА - КАК ИНДИКАТОР РАЗВИТИЯ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПОПУЛЯЦИИ.**

Бектимиров А.М.-Т., Абдухалилова Г.К., Ахмедов И.Ф.

**НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний
МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан**

Проведены лабораторные микробиологические исследования по выявлению *E.coli* в образцах от цыплят и определению чувствительности к антимикробным препаратам. *E.coli*, как представитель нормальной микрофлоры организма (индигенный представитель микрофлоры кишечника), подвергается воздействию антимикробных препаратов (АМП), назначаемых с профилактической, лечебной, технологической и пр. целью. Динамика изменения фенотипа антибиотикорезистентности штаммов *E.coli*, может служить индикатором формирования резистентности к АМП других микроорганизмов, в том числе патогенных, циркулирующих в данной популяции (человек, млекопитающие, птицы и пр.). В этом случае штаммы *E.coli*, циркулирующие в определенной популяции, животноводческом и птицеводческом хозяйстве, регионе, и пр., может служить своего рода индикатором динамики изменения фенотипа антибиотикорезистентности, по аналогии с «санитарно показательными микроорганизмами» в санитарной бактериологии.

SUMMARY

**SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS OF STRAINS OF E. COLI FLORA HABITATS
OF THE BODY - AS AN INDICATOR OF THE DEVELOPMENT OF ANTIBIOTIC
RESISTANCE IN THE POPULATION**

Bektimirov A.M.-T., Abduhalilova GK, Ahmedov IF

**Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases Ministry of
Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan**

The laboratory studies on microbiological detection of *E.coli* in samples from chickens and determining the sensitivity to antimicrobial agents. Of *E.coli*, as the representative of the normal microflora (indigenous representative of the intestinal microflora), exposed to antimicrobial agents (AMA), appointed by a prophylactic, therapeutic, technology and so forth. Dynamic changes *E.coli* strains antibiotic resistance phenotype, can serve as an indicator of formation resistance AMA other microorganisms, including pathogenic circulating in the population (human, mammals, birds, etc.). In this case, the *E.coli* strains circulating in a given population, the livestock and poultry sector, region, etc., Can serve as a kind of indicator of the dynamics of antibiotic resistance phenotype, similar to the "sanitary indicator microorganisms" in sanitary bacteriology.

УДК:619:579.62- 616.345

**ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ИНДИГЕННЫХ
И ФАКУЛЬТАТИВНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗЕ
КИШЕЧНИКА**

**Бектимиров А.М.-Т., Ахмедов И.Ф., Юлдашев А.М., Ахмедова Д.Р.,
Ахмедова М.Д., Бектимирова А.А.**

НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний,

**Ташкентская Медицинская Академия,
Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Ключевые слова: Дисбактериоз, патогенная флора, антибиотики, чувствительность

Широкое распространение внутрибольничных инфекций, как экзо-, так и эндогенной природы, приводит к мысли о необходимости изучения видового состава и антибиотикорезистентности микрофлоры, колонизирующей организм пациента [8,11,12,13].

Резистентные штаммы микроорганизмов возникают при изменении генома бактериальной клетки в результате спонтанных мутаций. Антибактериальные препараты играют роль селективных агентов. В процессе селекции в результате воздействия химиотерапевтических соединений чувствительные микроорганизмы погибают, а резистентные сохраняются, размножаются и распространяются в окружающей среде [6,8].

Скорость развития и степень выраженности устойчивости связаны с видом и даже штаммом возбудителя. Наиболее быстро и часто резистентность к антибактериальным препаратам возникает у эшерихий, протей, синегнойной палочки [3,6,13].

Феномен устойчивости специфичен, поэтому данные по отдельным странам, лечебным учреждениям и даже отделениям одной больницы могут различаться

Дисбактериоз - это очень распространенное явление: встречается, примерно в 90 % случаев среди взрослых, а среди детей — в 95 % [1,9]. Симптомы дисбактериоза часто могут быть схожи с проявлениями различных заболеваний.

Показания к проведению микробиологического исследования кала следующие: длительно протекающие кишечные расстройства, при которых не удается выделить патогенные микроорганизмы; затянувшийся период реконвалесценции после острых кишечных заболеваний; дисфункция кишечника у лиц, длительно подвергающихся воздействию химических веществ, лечению антибиотиками, гормональной терапии; аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма) [4].

Критериями диагностики толстокишечного дисбиоза, по данным бактериологического исследования, являются: изменение соотношений между аэробной и анаэробной микрофлорой; снижение содержания бифидобактерий, лактобацилл и бактероидов; изменение соотношений микроорганизмов групп индигенных и факультативных представителей нормальной микрофлоры; увеличение общего количества кишечной палочки с измененными биологическими свойствами (со сниженной ферментативной активностью, лактозонегативных, неподвижных и др.); экспансия микрофлоры за границы привычной зоны обитания, выражающаяся в синдроме избыточной колонизации тонкого кишечника [2,7,10].

Материалы и методы. Исследования проводились на базе клиники НИИЭМИЗ МЗ РУз в 2016 году. Обследовались бактериологическим методом стационарные и амбулаторные больные. Характеристика стационарных больных (госпитализированных в клинику НИИЭМИЗ МЗ РУз), обследованных комплексом методов диагностики дисбактериоза представлена в рисунках 1-2. Всех обследованных стационарных больных (госпитализированных в клинику НИИЭМИЗ МЗ РУз) разделили на 6 групп по возрастам. Преобладали больные взрослые в возрасте старше 22 лет – 34%, далее следовали: 1-3 года – 20,0%, 4-6 лет – 19,0%, 0-1 год – 12%, больные 15-21 год и 7-14 лет по 5,0% (рис.1).

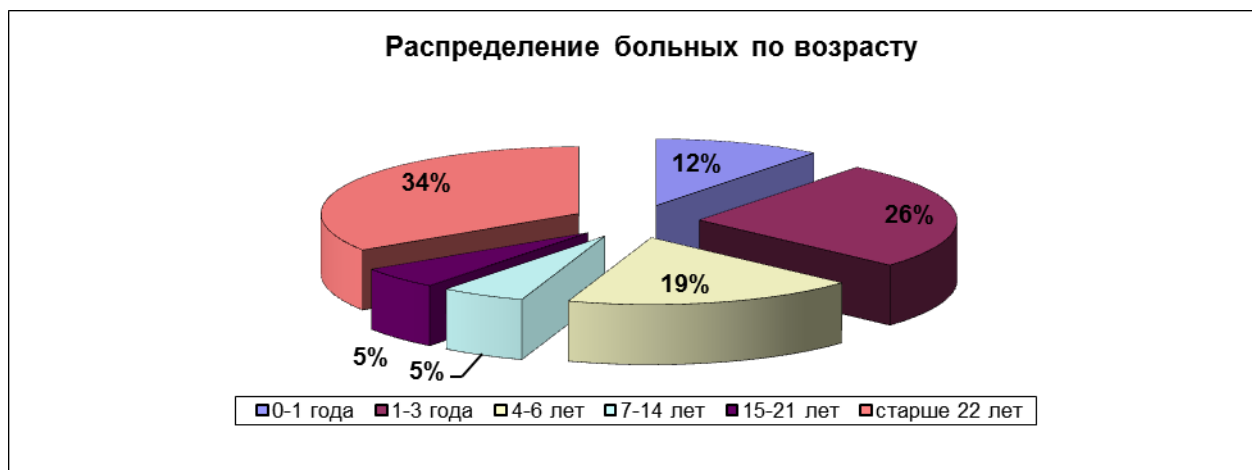


Рис.1

Распределение по полу показало превалирование лиц мужского пола – 58,0%, женщины составили – 42,0% (рис.2).

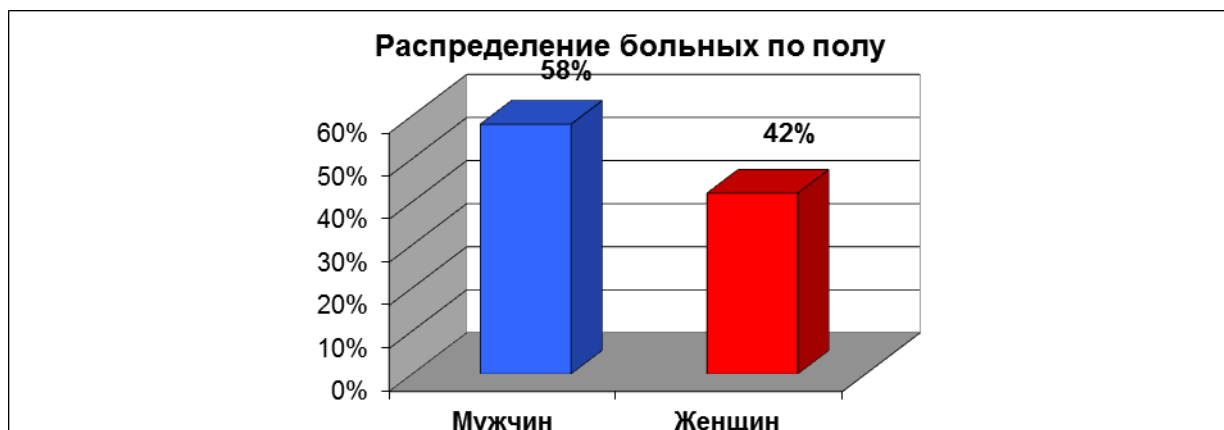


Рис.2

Бактериологические исследования [7] проводили в двух направлениях: 1) определение характера нормальной микрофлоры; 2) выявление патогенных возбудителей (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* патогенных и т.п.).

При выполнении бактериологических исследований использовались питательные среды производства HiMedia (Индия), сертифицированные в Республике Узбекистан. Продукция компании HiMedia имеет Международный сертификат качества *IS/ISO 9001:2000* и *DNV 2005-OSL-AQ-0356*.

Перед применением каждая серия питательных сред проходила внутрिलाбораторный контроль на соответствие своему назначению с использованием имеющихся контрольных штаммов.

Культуры микроорганизмов идентифицированы по культуральным, морфологическим, тинкториальным, ферментативно-биохимическим и антигенным свойствам в соответствии с общепринятыми рекомендациями и определителем бактерий Берджи, 8-9 изданий – 1984, 1997 гг.

Антибиотикорезистентность определяли по чувствительности изолированных культур микроорганизмов к антибиотикам на плотной питательной среде методом

диффузии в агаре [3,5]. Для постановки теста чувствительности, выделенных штаммов к антибиотикам, применяли коммерческие стандартные диски производства HIMedia (Индия) нижеследующего набора: хлорфеникол – С, котримоксазол – СОТ, амоксициллин\клавулановая кислота (амоксиклав) - АМС, ампициллин\сульбактам - А\S, эртапенем – ЕТР, цефтриаксон – СТР, ципрофлоксацин – СiР, гентамицин – GEN, цефазолин - CZ, цефуроксим – Су, цефепим – ЦПМ, левофлоксацин – LE, цефтазидим – ЦАЗ, ампициллин – АМ, амикацин – АН, тетрациклин - Т

Полученные результаты и обсуждение. Согласно данным литературы и собственным наблюдениям, дисбактериоз является вторичным признаком у самой широкой категории больных с инфекционными (вирусные, бактериальные, паразитарные) и неинфекционными заболеваниями. Исходя из этого, подбор больных осуществлялся по признаку максимального разнообразия групп с установленным диагнозом. Анализ распределения больных по диагнозам представлено в рис.3. В исследование вошли: больные с патологией печени (гепатиты – 10,5%), больные, получающие длительные курсы антибиотикотерапии (бруцеллез -13,2%), а также больные с острыми диареями (ОД). Все эти группы больных являются, в соответствии с запланированными задачами предметом исследования. Больные с ОД представлены двумя группами ОДГЭК (вариант гастроэнтероколитический) – 7,9% и ОДГЭ (вариант энтероколитический) – 18,4%. Амбулаторные больные – лица с хроническим расстройством функции ЖКТ (длительная диарея, запоры, явления диспепсии и пр.). Больные с паразитарной инвазией - лямблиоз составили 18,4%. Широкий спектр патологий представляет интерес в плане оценки микробиоценоза как у стационарных, так и у амбулаторных больных.

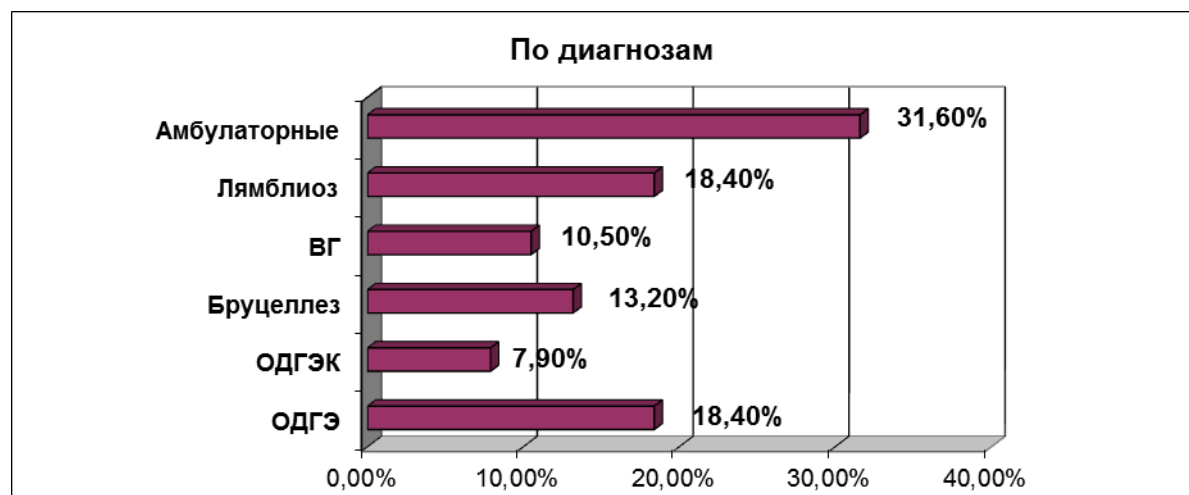


Рис.3

Преобладали больные со среднетяжелой формой клинических вариантов – 52% (рис.4).



Рис.4.

В симптоматике обследованных больных отмечались явления диспепсии, характерные для синдрома избыточного бактериального роста в толстой кишке и синдрома раздраженной кишки – СРК (рис.5).

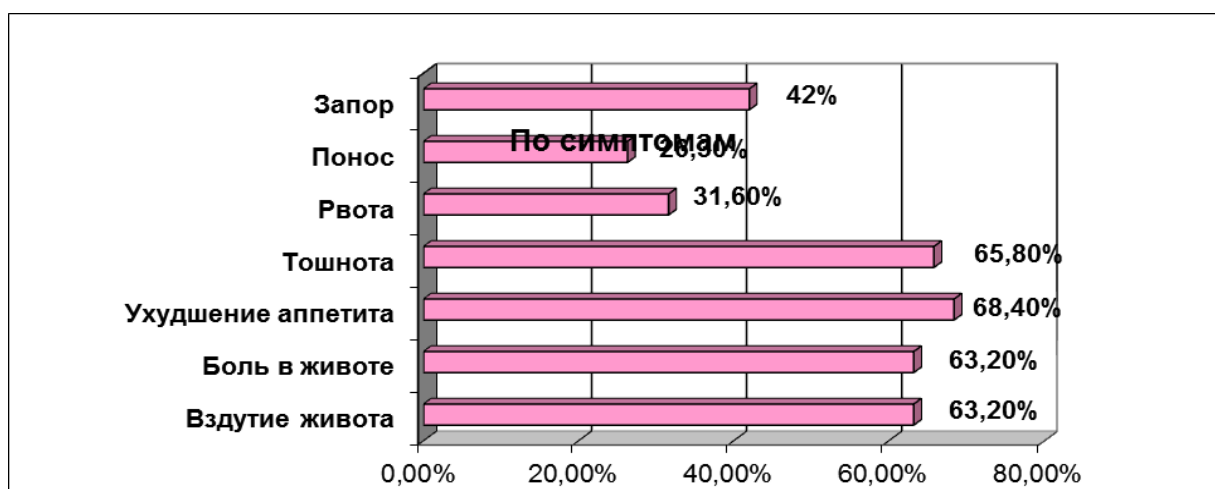


Рис.5.

При проведении обработки и анализа полученных результатов по бактериологическому исследованию на дисбактериоз 57-ми амбулаторных больных с диареей установлено: Дисбактериоз I ст. 12 (21,1%). Дисбактериоз II ст. 27 (47,4%). Дисбактериоз III ст. 17 (29,9%). Дисбактериоз не установлен 1 (1,8%) (таблица 1).

Таблица 1.

Результаты исследования биоматериала от амбулаторных больных бактериологическим методом (Анализ на дисбактериоз- ДК)

	До 2х лет		2-4		5-7		8-14		15 и старше		Итого	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ДК 0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2,94	1	1.8
ДК I	5	50	1	16.66	1	25	0	0	5	14.70	12	21.1
ДК II	1	10	4	66.66	2	50	1	33.33	19	55.88	27	47.4
ДК III	4	40	1	16.66	1	25	2	66.66	9	26.47	17	29.9
Итого	10	100	6	100	4	100	3	100	34	100	57	100

Определялась чувствительность к антибиотикам – 52 штамма, из них 18 штаммов *E.coli* с нормальной ферментативной активностью, *E.coli* Лактозонегативная – 17 штаммов. Условно - патогенные бактерии: *Proteus vulgaris* – 7 штаммов, *Enterobacter aerogenes* – 4 штамма, *Citrobacter spp.* – 4 штамма, *Pseudomonas aeruginosa* – 1 штамм, патогенная энтеробактерия *Shigella flexneri* – 1 штамм (таблица 2).

Таблица 2.

Чувствительность к антимикробным препаратам выделенных штаммов патогенных, условно – патогенных бактерий (УПБ) от больных с дисбактериозом (в%)

Микроорганизмы	Кол-во	С	СОТ	АМС	АІS	ЕТР	СTR	СІР	GEN	СZ	Сu	ЦІМ	LE	ЦАЗ	AM	АН	Т
<i>E. coli</i> лактозо позитивная	18	89	44	72	0	10 0	94	100	100	33	28	94	100	0	0	100	39
<i>E. coli</i> Лактозо негативная	17	100	12	29	12	47	59	71	94	0	18	65	77	24	0	94	12
<i>Proteus vulgaris</i>	7	86	14	43	0	43	86	86	86	0	14	100	86	14	0	86	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	100	0	0	0	25	25	100	100	0	0	25	100	0	0	100	0
<i>Citrobacter spp.</i>	4	75	25	25	0	25	75	75	100	0	0	100	75	75	0	100	0
<i>Ps. Aeruginosa*</i>	1	0	0	0	0	0	0	100	100	0	0	100	100	0	0	100	0
<i>Sh. Flexneri*</i>	1	100	-	0	100	10 0	0	0	100	-	0	0	0	100	0	100	0

Штаммы *E.coli* из состава нормальной микрофлоры кишечника чувствительны в 100% случаев к аминогликозидам, карбапенемам, фторхинолонам. Штаммы *E.coli* из состава нормальной микрофлоры кишечника резистентны в 100% случаев к цефтазидиму и ампициллину. Сохраняется высокая чувствительность грамотрицательных энтеробактерий к хлорамфениколу, гентамицину, амикацину.

Вследствие того, что *Sh. Flexneri* и *Ps. Aeruginosa* были представлены по 1 штамму, то результаты для данной группы микроорганизмов не носят статистического характера, однако подтверждают наличие резистентности на индивидуальном (конкретном) случае. Так, штамм *Ps. Aeruginosa* был чувствителен лишь к фторхинолонам (ципрофлоксацину, левофлоксацину), аминогликозидам (гентамицину, амикацину) и цефепиму.

Кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью (*E. coli* лактозопозитивная) отличалась более высокими показателями чувствительности практически ко всем антибиотикам по сравнению с *E. coli* лактозонегативной.

Все грамотрицательные микроорганизмы, выделенные при дисбактериозе были резистентны к ампициллину и цефазолину (за исключением *E.coli* с нормальной ферментативной активностью).

Выводы.

1. При бактериологическом исследовании на дисбактериоз кишечника амбулаторных

больных с диареей установлено: Дисбактериоз I ст. 12 (21,1%). Дисбактериоз II ст. 27 (47,4%). Дисбактериоз III ст. 17 (29,9%). Дисбактериоз не установлен 1(1,8%).

2. Все грамотрицательные микроорганизмы, выделенные при дисбактериозе были резистентны к ампициллину и цефазолину (за исключением *E.coli* с нормальной ферментативной активностью).

3. Сохраняется высокая чувствительность грамотрицательных энтеробактерий к хлорамфениколу, гентамицину, амикацину.

4. Штаммы *E.coli* из состава нормальной микрофлоры кишечника чувствительны в 100% случаев к аминогликозидам, карбапенемам, фторхинолонам.

5. Штаммы *E.coli* из состава нормальной микрофлоры кишечника резистентны в 100% случаев к цефтазидиму и ампициллину.

6. Кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью (*E. coli* лактозопозитивная) отличалась более высокими показателями чувствительности практически ко всем антибиотикам по сравнению с *E. coli* лактозонегативной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская, М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и под- держании заболеваний желудочно-кишечного тракта / М.Д. Ардатская // Га- зета «Новости медицины и фармации» Гастроэнтерология (тематический номер) / Научный обзор. - 2010. - № 313.

2. Бондаренко, В.М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацу- левич. - М.: ГЭОТАР– Медиа, - 2007. - С. 8 - 35.

3. Клинические рекомендации Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия-2015-02. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (Москва, 22.05.2015 г.); 162 с.

4. Лечение диареи: учебное пособие для врачей и других категорий медработников старшего звена. ВОЗ, 2006

5. Методические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам» МУК 4.2. 1890-04 РФ. 2004

6. Перекрестная и ассоциативная антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий семейства Enterobacteriaceae, устойчивых к цефалоспорином III поколения / С.В. Сидоренко, Д.В. Иванов // Антибиотики и химиотерапия. -2008. -№ 53(1-2). -С. 10-18.

7. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника. Информационное письмо, Санкт-Петербург, 2002, 22 с.

8. Шкурат М.А., Покудина И.О., Батгалов Д.В., Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам // «Живые и биокосные системы». — 2014. — № 10; URL: <http://jbks.ru/archive/issue-10/article-10>.

9. Янковский, Д.С. Микрофлора и здоровье человека / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент. - К. : ТОВ «Червона Рут-Турс», 2008. - 552 с.

10. Arumugam, M. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, E.D. Harrington, K.U. Foerstner, J. Raes // Nature. - 2011. - № 473. - P. 174 – 180

11. Hummel, A.S. Antibiotic resistances of starter and probiotic strains of lactic acid bacteria /

A.S. Hummel, C. Hertel, W.H. Holzapfel, C.M.Franz // Appl. Environ. Microbiol. - 2007. - № 73. - P. 730 - 739.

12. Mayrhofer, S. Antibiotic susceptibility of members of the *Lactobacillus acidophilus* group using broth microdilution and molecular identification of their resistance determinants / S. Mayrhofer, A.H. van Hoek, C. Mair, G. Huys, H.J. Aarts, W. Kneifel, K.J. Domig // Int J Food Microbiol. - 2010. - № 144 (1). - P. 81 - 7.

13. Petrovici C.G., Dorob C., Matei M., Teodor A., Luca V., Miftode E. Aspects of the antimicrobial resistance profile in infections with *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in diabetic patients // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 2011 — Vol. 115, N 3. — P. 769–775.

РЕЗЮМЕ

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ИНДИГЕННЫХ И ФАКУЛЬТАТИВНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ ПРИ ДИСБАКТЕРИОЗЕ КИШЕЧНИКА

**Бектимиров А.М.-Т., Ахмедов И.Ф., Юлдашев А.М., Ахмедова Д.Р.,
Ахмедова М.Д., Бектимирова А.А.**

При проведении обработки и анализа полученных результатов по бактериологическому исследованию на дисбактериоз 57-ми амбулаторных больных с диареей установлено: Дисбактериоз I ст. 12 (21,1%). Дисбактериоз II ст. 27 (47,4%). Дисбактериоз III ст. 17 (29,9%). Дисбактериоз не установлен 1 (1,8%). Определялась чувствительность к антибиотикам – 52 штамма, из них 18 штаммов *E.coli* с нормальной ферментативной активностью, *E.coli* Лактозонегативная – 17 штаммов. Условно - патогенные бактерии: *Proteus vulgaris* – 7 штаммов, *Enterobacter aerogenes* – 4 штамма, *Citrobacter spp.* – 4 штамма, *Pseudomonas aeruginosa* – 1 штамм, патогенная энтеробактерия *Shigella flexneri* – 1 штамм. Кишечная палочка с нормальной ферментативной активностью (*E. coli* лактозопозитивная) отличалась более высокими показателями чувствительности практически ко всем антибиотикам по сравнению с *E. coli* лактозонегативной.

Все грамотрицательные микроорганизмы, выделенные при дисбактериозе были резистентны к ампициллину и цефазолину (за исключением *E.coli* с нормальной ферментативной активностью).

SUMMARY

ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF INDIGENOUS AND FACULTATIVE MICROORGANISMS IN PATIENTS WITH INTESTINAL DYSBIOSIS

**Bektimirov A.M.-T., Ahmedov I.F., Yuldashev A.M., Akhmedova D.R.,
Akhmedova M.D., Bektimirova A.A.**

During the processing and analysis of the results obtained for bacteriological examination for dysbacteriosis 57 mi outpatients with diarrhea found: Dysbacteriosis I st. 12 (21.1%). Dysbacteriosis II degree. 27 (47.4%). Dysbacteriosis III century. 17 (29.9%). Dysbacteriosis not set 1 (1.8%). A measure of sensitivity to antibiotics - 52 strains, including 18 strains of *E.coli* with normal enzymatic activity, *E.coli* lactosonegative - 17 strains. Conditionally - pathogenic bacteria: *Proteus vulgaris* - 7 strain, *Enterobacter aerogenes* - 4 strain, *Citrobacter spp.* - 4 strain, *Pseudomonas aeruginosa* - 1 strain of pathogenic enteric bacteria *Shigella flexneri* - 1 strain.

Escherichia coli with normal enzymatic activity (*E. coli* laktozopozitivnaya) have higher rates of sensitivity to almost all antibiotics as compared with lactose-negative *E. coli*. All gram-negative microorganisms isolated dysbacteriosis were resistant to ampicillin and cefazolin (except *E. coli* with normal enzymatic activity).

УДК: 616.36-002.14-089

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА «С». ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.

Бригада К.С., Мирзаев У.Х., Рахимова В.Ш.

НИИ Вирусологии

Вирус гепатита С (ВГС) представляет собой одну из наиболее сложных проблем здравоохранения, учитывая его высокую распространенность во всем мире и развитие осложнений как печеночных, таких как цирроз и рак печени, так и внепеченочных. Последние могут быть результатом нарушений иммунной системы в связи с лимфотропностью ВГС. Также, хроническое воспалительное состояние, связанное с вирусом гепатита С, вероятно, объясняет кардио-метаболические и нейрокогнитивные нарушения [1].

Внепеченочные осложнения характеризуются широким неравномерным распределением среди населения. Фактическая частота внепеченочных осложнений на сегодняшний день до конца не исследована. Это вероятно связано с их частым субклиническим течением и, конечно, отсутствием единого диагностического подхода. Как следствие, общая частота внепеченочных осложнений может быть недооценена или, в некоторых случаях, полностью упускаться из виду. Настоящая обзорная статья является попыткой обратить внимание специалистов на осложнения не только печеночной природы, но и учитывать наличие внепеченочных проявлений [1].

В иностранных источниках внепеченочные проявления ВГС объединены под общим названием CHASM (С Hepatitis Associated Systemic Manifestations – гепатит С ассоциированные системные проявления) или HCV-EHDs (HCV related extra-hepatic disorders – связанные с гепатитом «С» внепеченочные нарушения).

Шотландскими учеными было высказано предположение, что снижение хронического воспаления, связанного с ВГС, является ключевым фактором снижения смертности от внепеченочных осложнений. Исследования показали снижение показателей смертности обусловленная внепеченочными причинами в шотландской когорте, за период 7,5 лет. Смертность была значительно ниже по сравнению с теми, кто не достиг устойчивого вирусологического ответа (УВО) [2]. Этот вывод был поддержан данными пяти центров международного исследования, в которые были включены пациенты в период с 1990 по 2003 год, проходящих терапию ВГС. Эти исследования указывают на важную роль, которую может играть ВГС во внепеченочных причинах смертности.

ЦНС и вирус гепатита С.

Повреждение головного мозга и нервной системы при ВГС инфекции представляет собой относительно активную область исследования. Вовлечение ЦНС и нервной ткани, потенциально включает несколько различных механизмов: а) прямая инфекции, б) косвенное нейротоксическое стимулирование цитокинов, и с) развитие васкулита центральной нервной системы.

Возникновение нейрокогнитивных изменений, связанных с ВГС, хорошо описаны в мировой литературе и встречается у до 50% всех ВГС инфицированных лиц. Они проявляются такими состояниями, как усталость и когнитивные ухудшения. У инфицированных ВГС лиц, даже с минимальными изменениями в печени, отмечались повышенные уровни депрессии и уменьшение сосредоточенности, внимания, обучения и рабочей памяти. Большое количество исследований подтвердили распространенность данных симптомов и их влияние на качество жизни. Имеются данные об активной репликации вируса гепатита С в мозговой ткани и спинномозговой жидкости [3]. Выявлено наличие вирусов гепатита в астроцитах и макрофагах клеток микроглии у лиц ВГС [4].

В посмертном исследовании тканей головного мозга пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС исследователи использовали компьютерную систему автоматизированного сканирования для изучения артериол и вычисления склеротичного индекса артериол. Авторы определяли ассоциацию болезни мелких сосудов головного мозга (БМС) с различными потенциальными этиологическими факторами. Самым сильным независимым фактором риска развития церебральной БМС, было наличие инфекции ВГС [5]. Это мнение поддерживают и другие исследования, которые предполагают, что существуют большие изменения белого вещества у пациентов с сочетанной ВИЧ / ВГС по сравнению с пациентами только с ВИЧ-инфекцией [6].

Периферическая нейропатия, связанная с ВГС состоит из сенсорной и сенсомоторной симметричной периферической нейропатии. Полагают, что она опосредована развитием криоглобулинемии, приводящая к васкулит-ассоциированной ишемии нервов [7]. Однако, нейропатии отмечаются у больных и при отсутствии криоглобулинемии, что указывает на альтернативные механизмы развития [8].

Фиброз печени при хронизации ВГС приводит к развитию порто-венозных шунтов, которые принимают портальную кровь, полученную из кишечника, в системный кровоток. Эта кровь содержит нейроактивные вещества, которые свободно проходят гематоэнцефалический барьер и приводят к нейрокогнитивным изменениям, связанными с печеночной энцефалопатией. Эти изменения могут быть весьма тонкими и были описаны в литературе как минимальная энцефалопатия или оккультная печеночная энцефалопатия [9]. Несмотря на это, на сегодняшний день все больше доказательств того, что вирус гепатита С непосредственно влияет на вещество головного мозга и нервную систему независимо от процессов печени.

Поражения глаз и вирус гепатита С.

Ранние эпидемиологические исследования инфицированных ВГС пациентов выявили зависимую связь между вирусом гепатита С и некоторыми относительно редкими заболеваниями глаз. ВГС систематически находят в слезной жидкости около 10% больных с ВГС. К редким заболеваниям, причиной которых может быть ВГС относятся язвы роговицы Мурена и синдром сухого глаза [10]. Последние данные свидетельствуют о том, что ВГС может присутствовать в клетках роговицы, что ведет к снижению слезообразования, отеком кератитам и сухим кератоконъюнктивитам. Также у больных с ВГС могут наблюдаться эписклерит, ретинопатию и васкулит сетчатки глаза.

Перспективные исследования измерения внутриглазного давления у ВГС инфицированных пациентов и контрольной группы показали, что внутриглазное давление было значительно выше у ВГС инфицированных пациентов по сравнению с контрольной

группой [11]. Но увеличение числа больных с глаукомой на фоне ВГС в мировой литературе не зарегистрированы.

Ишемическая болезнь сердца и атеросклероз.

Связь между атеросклерозом и хроническим гепатитом С была описана во многих источниках. Были предложены несколько механизмов повреждения сосудов такие, как прямое повреждение вирусами ВГС и иммунологические механизмы. Одни исследования показали, что сывороточные уровни РНК ВГС не связаны с атеросклерозом сонных артерий. Другие исследования доказывают обратное - вирусы могут реплицироваться в клетках, найденных в атеросклеротических бляшках [12].

В мировой литературе также имеются данные в пользу иммуноопосредованного процесса, который приводит к развитию атеросклероза. Выявлены также повышенные уровни IL-6 и ФНО-альфа при моноинфекции гепатита С и прямая корреляция между провоспалительными маркерами и развитием воспаления в артериях.

Группа итальянских ученых выявили, что вирусная нагрузка и стеатоз печени были независимо друг от друга связаны с развитием коронарного атеросклероза. При этом развитие атеросклероза может быть обусловлено прямым цитопатогенным эффектом вирусов гепатита С или опосредованно активацией интерлейкина 1 β [13]. В другом исследовании был выявлен достоверное уменьшение случаев ишемической болезни сердца (23%) и ишемического инсульта (38%) у пациентов с ВГС получавших противовирусную терапию (ПЭГ-интерферона и рибавирина) [14].

Вывод.

Есть несколько системных проявлений инфекции ВГС, которые в совокупности могут быть сгруппированы и идентифицированы, как часть синдрома. Многие из них являются непризнанными и плохо охарактеризованы с точки зрения патофизиологии и лечения. Существует острая необходимость в диагностике и лечении данных проявлений. Должен вставать вопрос о раннем лечении самого ВГС с целью профилактики возникновения ассоциированных заболеваний. Также в настоящее время необходимо рассмотреть доступность к препаратам прямого действия при лечении ВГС для ранней профилактики ассоциированных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Colaci M, Fallahi P, Piluso A, et al. Hepatitis C virus syndrome: a constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol* 2015; 7:327–343.

2. Innes HA, McDonald SA, Dillon JF, et al. Toward a more complete understanding of the association between a hepatitis C sustained viral response and cause-specific outcomes. *Hepatology*. 2015

3. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, et al. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol*. 2002; 76:600–8. [PubMed: 11752151]

4. Letendre S, Paulino AD, Rockenstein E, et al. Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brains of patients infected with HIV. *J Infect Dis*. 2007; 196:361–70. [PubMed: 17597450] Key paper describing mechanisms on brain dysfunction related to HCV in the HIV-infected patient.

5. Morgello S, Murray J, Van Der Elst S, Byrd D. HCV, but not HIV, is a risk factor for cerebral small vessel disease. *Neurology(R) neuroimmunology&neuroinflammation*. 2014; 1:e27. [PubMed: 25340079]
6. Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, et al. Clinical factors related to brain structure in HIV: the CHARTER study. *J Neurovirol*. 2011; 17:248–57. [PubMed: 21544705]
7. Nemni R, Corbo M, Fazio R, Quattrini A, Comi G, Canal N. Cryoglobulinaemic neuropathy. A clinical, morphological and immunocytochemical study of 8 cases. *Brain : a journal of neurology*. 1988; 111(Pt 3):541–52. [PubMed: 2838123]
8. Lidove O, Cacoub P, Maisonobe T, et al. Hepatitis C virus infection with peripheral neuropathy is not always associated with cryoglobulinaemia. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001; 60:290–2. [PubMed: 11171696]
9. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2009; 50:2014–21. [PubMed: 19787808]
10. Wilson SE, Lee WM, Murakami C, Weng J, Moninger GA. Mooren’s corneal ulcers and hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1993; 329:62. [PubMed: 8505955]
11. Zeni LP, Viera PD, Michalczuk MT, Birkhan OA, Vilela MA, Alvares-da-Silva MR. Hepatitis C virus induces abnormalities in surface and intraocular pressure: a comparative study. *Eur J GastroenterolHepatol*. 2013; 25:411–5. [PubMed: 23470265]
12. Boddi M, Abbate R, Chellini B, et al. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Dig Liver Dis*. 2007; 39(Suppl 1):S55–60. [PubMed: 17936225]
13. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012; 221:496–502. [PubMed: 22385985]
14. Hsu YC, Ho HJ, Huang YT, et al. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2015; 64:495–503. [PubMed: 25398770].

SUMMARY

While most HCV literature focuses on liver injury and fibrosis progression, a spectrum of systemic disease processes, the extrahepatic manifestations are present in a high proportion of infected persons. These include thyroid, cardiovascular, neural, renal and skin diseases.

Understanding of how HCV leads to extrahepatic manifestations processes could lead to development of new interventions on diagnostics and cure. The role of early HCV treatment and cure may result in preventive strategies for a variety of complex disease states.

РЕЗЮМЕ

В то время как большинство мировой и отечественной литературы сосредоточена на поражении печени и прогрессированию фиброза при вирусном гепатите С, спектр системных внепеченочных заболеваний присутствуют в высокой доле у инфицированных лиц. К ним относятся патологии сердечно-сосудистой системы, нервной системы, почек и кожи.

Понимание того факта, что ВГС приводит к внепеченочным проявлениям процессов может привести к разработке новых мероприятий по диагностике и лечению. Роль раннего

лечения гепатита С может предотвратить тяжелые болезни со стороны сердечно-сосудистой, центральной нервной, выделительной систем и кожи.

ХУЛОСА

Купгина жaxon ва миллий адабиётларда вирусли гепатит С нинг жигарга булган таъсири ва фиброз холатининг кучайиши кенг ёритилган. Лекин шу билан бир вақтда вирусли гепатит С нинг жигардан ташкари булган асоратларини куп холатларда кузатилиши янгилик эмас. Бу каби хасталиклар уз ичига кенг турдаги юрак кон, асаб, айирув тизимлари хасталикларини камраб олган.

Вирусли гепатит С нинг жигардан ташкари асоратларини урганиш, ушбу жараённинг диагностикаси ва даволаш тизимини тубдан узгаришига олиб келиши мумкин ва уз навбатида юкорида айтиб утилган тизимлар огир хасталикларини келиб чикишини олдини олишга хизмат килади.

УДК:616-053.2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРОТИПОВ *S. PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ С ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У.

НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз,
Ташкентская Медицинская Академия

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, пневмококки, серотипы, инвазивные пневмококковые заболевания.

Социальная значимость пневмококковых инфекций требует разработки и реализации профилактических мероприятий, которые направлены на снижение заболеваемости пневмококковой инфекцией, предупреждение генерализованных форм заболевания, снижение показателей инвалидности и смертности среди детей раннего возраста и взрослых [1, 6, 7]. Профилактика пневмококковых инфекций, с позиции ВОЗ, сводится к тому, что вакцинация является единственной эффективной мерой в борьбе с пневмококковыми заболеваниями [1, 7]. Потребность в вакцинах против пневмококковой инфекции стала особенно заметной в последние годы, на фоне быстрого распространения среди пневмококков антибактериальной резистентности. Эффективная антипневмококковая вакцинация может обеспечить снижение потребления антибиотиков за счет снижения заболеваемости [2, 3, 6].

Серотипирование штаммов *S. pneumoniae* с учётом групповых антигенов является важной составляющей как процесса идентификации культуры, серодиагностики, так и эпидемиологического анализа заболеваемости. Кроме того, данные о серотипировании могут быть решающими при прогнозировании процессов развития антибиотикорезистентности, формирования носительства того или иного возбудителя, что в конечном итоге, может быть использовано при разработке эффективных мер профилактики [6, 8]. В силу того, что серотиповой пейзаж возбудителя пневмококковой инфекции изменчив во времени и различается на разных географических территориях, наличие национальной системы мониторинга его изменений является необходимым условием для выбора оптимальной стратегии вакцинопрофилактики, а также оценки ее

результативности и влияния на состав циркулирующих серотипов. В мире регулярно проводятся исследования по мониторингу серотипового состава циркулирующих штаммов пневмококков и его изменений, в том числе в результате влияния вакцинации.

Целью: исследования явилось определение основных серотипов *S.pneumoniae*, выделенных от больных детей с инвазивными формами пневмококковых заболеваний.

Материал и методы исследования. Проведено серотипирование 83 клинических штаммов *S.pneumoniae*, выделенных из ликвора больных детей с гнойными менингитами, из крови и плевральной жидкости больных с внебольничной пневмонией (из крови 33 штамма, плевральной жидкости 4 штамма).

Определение серогрупп штаммов *S.pneumoniae* проводили с помощью диагностических сывороток Pneumotest-Latex (Statens Serum Institute, Дания, www.ssi.dk) [3, 4]. Для типирования использовалась суточная культура пневмококков, выросшая на колумбийскомагаре (HiMedia, Индия) с добавлением 5% дефибрированной бараньей крови. Петлей с поверхности агаровой среды снимали культуру пневмококков, тщательно растворяли в 1 мкл 0,9% раствора NaCl на латексной полоске 1 мкл сыворотки и перемешивали. Учет реакции проводился через 5-10 с. Образование крупных хлопьев на фоне полного просветления агглютинационного поля указывало на положительную реакцию специфического взаимодействия. При отсутствии реакции с одной из основных серогрупповых сывороток проводили аналогичное исследование с другими специфическими сыворотками. В случае, если штамм пневмококка не показал положительного результата в реакции агглютинации с полным набором агглютинирующих сывороток, его относили к категории нетипируемых штаммов [3, 4].

Результаты и обсуждение. В ходе серологического типирования 83 штаммов *S.pneumoniae* определены следующие серотипы: 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 14, 19А, 19F. Доля нетипируемых штаммов составила 19,3%.

По частоте выделения лидировали серотип 6А/В (31,3%), на втором месте – серотип 1 (16,9%), на третьем месте – серотип 5 (10,8%), далее следуют – серотип 14 (6,1%), серотип 4 и 2 (4,8%), 19А/F (4,8%), серотип 3 (1,2%). Нетипируемые культуры *S.pneumoniae* составили 19,3% (табл. 1).

Полученные данные о ведущих серотипах пневмококков, вызывающих инвазивные формы пневмококковых заболеваний (менингит и пневмония) у обследованных детей имеют огромное практическое значение. Так, серотип 1, выделен от больного ребенка с пневмококковым менингитом в возрасте 3-х лет, заболевание окончилось летальным исходом. Также, осложненные формы гнойного менингита были характерны для серотипов 6А, 14. У 4-х больных с внебольничной пневмонией осложненной гнойным плевритом, был выделен серотип 6 и серотип 5. Нужно отметить, что в наших исследованиях был выявлен 2 серотип, который не включен в состав конъюгированных пневмококковых вакцин. Серотип 2 выделен в 4-х клинических материалах взятых от больных детей с гнойным менингитом.

Среди штаммов *S.pneumoniae*, у которых была определена серотиповая принадлежность, устойчивость к пенициллину выявлена у 7 культур, в том числе с промежуточной устойчивостью (МПК 0,12 – 1,0 мг/л) – 4 штамма, с резистентными свойствами (МПК > 2 мг/л) – 3 штамма. Резистентность к пенициллину проявлял штамм

19F серотипа (МПК=4,0 мг/л), обладающий резистентностью к триметоприм/сульфаметоксазолу, эритромицину, хлорамфениколу, цефотаксиму.

Таблица 1.

Серотипы штаммов *S.pneumoniae*, выделенных из крови, ликвора и плевральной жидкости (n=83)

Серотип	Внебольничная пневмония(n=29)		Гнойный менингит (n=54)		Всего (n=83)	
	абс	%	абс	%	абс	%
1	2	6,9	12	22,2	14	16,9
2	0	0	4	7,4	4	4,8
3	1	3,4	0	0,0	1	1,2
4	0	0	4	7,4	4	4,8
5	8	27,6	1	1,9	9	10,8
6A/B	7	24,1	19	35,2	26	31,3
14	1	3,4	4	7,4	5	6,0
19A/F	1	3,4	3	5,6	4	4,8
NT	9	31,0	7	13,0	16	19,3

Штаммы с промежуточной устойчивостью к пенициллину (МПК 0,12-1,0 мг/л) относились к 1, 14 серотипу и имели одновременную устойчивость к триметоприм/сульфаметоксазолу. Среди штаммов 1 и 19 серотипов выявлены культуры пневмококков чувствительных к пенициллину (МПК=0,064мг/л), но резистентные к триметоприм/сульфаметоксазолу(одна культура 14 серотипа и 15 культур 1 серотипа).

Таким образом, преобладающими серотипами, выделенных штаммов *S.pneumoniae* от обследованных больных детей с инвазивными формами пневмококковых заболеваний (менингитами и внебольничными пневмониями) явились серотипы 6A/B (31,3%), серотип 1(16,9%), серотип 5 (10,8%). Остальные серотипы – 2, 3, 4, 14, 19A и 19F составили соответственно 4,8%, 1,2%, 4,8%, 6,0%, 2,4% и 2,4%.

Из литературы известно, что распространённость и частота встречаемости различных серотипов *S.pneumoniae* имеет свои географические особенности. Так, по данным российских ученых, основными серотипами пневмококков, вызывающими менингиты у детей в возрасте от 0 до 7 лет являются 1 серотип, 19F серотип, 7F серотип, 14 серотип [2, 3]. В ходе исследования, от детей с пневмококковыми менингитами удалось выделить серотипы 6A/B, серотип 1, серотипы 4 и 5, серотип 14, серотип 2 и серотип 19A/F (табл.1). Распределение серотипов *S.pneumoniae*, ответственных за развитие внебольничной пневмонии у детей, также имеет свои особенности. Так, в нашем исследовании у пациентов с пневмониями выявлены серотипы 1, 3, 5, 6A, 14, 19, тогда как по данным зарубежных исследований к наиболее частым серотипам, выделенным от больных с пневмониями являлись серотипы 19, 23, 1, 5, 6B и 3 [4, 5, 8].

Определение серотипов клинических штаммов *S.pneumoniae*, позволило нам впервые получить важную информацию о циркуляции серотипов вызывающих инвазивные формы пневмококковых заболеваний среди детей. Мониторинг полученных данных о серотипах способствует принятию профилактических мер направленных на снижение бремени пневмококковых инфекций, в частности подбору пневмококковых конъюгированных вакцин для специфической профилактики детского населения. Как видно из таблицы 2, при сопоставлении серотипов, входящих в состав 13-валентной вакцины (ПКВ-13), с серотипами *S.pneumoniae*, выделенными у пациентов с гнойными менингитами и внебольничной пневмонией, конъюгированные вакцины включают около 78,3% выделенных пневмококков, а 10-валентной вакцины (ПКВ-10) 62,7% пневмококков.

Таблица 2.

Сравнительная характеристика серотипов *S.pneumoniae*, выделенных от больных с серотипами пневмококковых конъюгированных вакцин

ПКВ-10*	абс.	%	ПКВ-13**	абс.	%
1 серотип	14	16,9	1 серотип	14	16,9
4 серотип	4	4,8	3 серотип	1	1,2
5 серотип	9	10,8	4 серотип	4	4,8
6В серотип	8	9,6	5 серотип	9	10,8
7F серотип	0	0	6А серотип	18	21,7
9V серотип	0	0	6В серотип	8	9,6
14 серотип	5	6,0	7F серотип	0	0,0
18С серотип	0	0	9V серотип	0	0,0
19F серотип	2	2,4	14 серотип	5	6,0
23F серотип	0	0	18С серотип	0	0,0
			19А серотип	2	2,4
			19F серотип	2	2,4
			23F серотип	0	0,0
Всего	52	62,7		65	78,3

Примечание: *ПКВ-10 – 10-ти валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

**ПКВ-13 – 13-ти валентная пневмококковая конъюгированная вакцина

Выявленные серотипы клинических штаммов *S.pneumoniae* входят в состав современных пневмококковых вакцин, что и обосновало необходимость внедрения в Национальный календарь профилактических прививок Республики Узбекистан, вакцинацию детей против пневмококковой инфекции в ноябре 2016 года. Нужно отметить, что полученные результаты по серотипированию клинических штаммов *S.pneumoniae* имеют огромное практическое значение, так как эффективность используемых вакцин против пневмококковой инфекции зависит от распространенности серотипов пневмококков, циркулирующих в различных странах и географических регионах. В связи с этим, проведение постоянного регионального мониторинга

распространенности различных серотипов пневмококка позволит оценивать эффективность проводимой вакцинации и проводить эпидемиологический надзор за пневмококковой инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н.И. Распространенность и возможности профилактики пневмококковых инфекций в мире и в России // Вакцинация. – Москва, 2009. – Том 58, № 2. – С. 5–7.
2. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Миронов К.О. Серотиповая характеристика пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом // Вопросы современной педиатрии. – Москва, 2012. – Том 11, - № 4. – С. 122-127.
3. Мартынова А.В. Эпидемиологические аспекты пневмококковых инфекций и молекулярно-генетическая характеристика *S.pneumoniae*: Автореф. дис. ...д-ра мед.наук – Санкт-Петербург: Санкт-Петербург, 2008. – 331с.
4. Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Братусь Е.В. и др. Серологическая характеристика и чувствительность к антибиотикам серотипов *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих в различных регионах Беларуси и Украины, выделенных у детей до 5 лет и пациентов старше 65 лет //Клин.микробиол.антимикроб химиотер. – Москва, 2015. – Том 15, № 2. - С. 147-158.
5. Falade A. G., Lagunju I. A., Bakare R. A. et al. Invasive pneumococcal disease in children aged <5 years admitted to 3 urban hospitals in Ibadan, Nigeria// Clin Infect Dis. - 2009. - Vol. 48, №1. - P. 190-196.
6. Ivrydy B. Pneumococcal conjugate vaccines in the prevention of childhood pneumonia//ActaMicrobiolImmunol Hung. - 2010. - Vol. 57, №1. - P. 1-13.
7. Jefferson T.,Ferroni E., Curtale F. et al. Streptococcus pneumoniae in Western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old// Lancet Infect Dis.- 2009. - Vol. 6, №7. -P. 405-410.
8. Jonson H.L., Delora-Knoll M.,Levine O.R. et al. Systematic evolution of serotypes invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project// PLOS.- 2010. -Vol. 7, № 10. -P. 100-348.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРОТИПОВ *S. PNEUMONIAE*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ С ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У.

Серотипирование 83 клинических штаммов *S.pneumoniae*, выделенных из ликвора, крови и плевральной жидкости позволило определить следующие серотипы: 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 14, 19А, 19F. Доля нетипируемых штаммов составила 19,3%. Практическая значимость серотипирования заключается в том, что эффективность используемых вакцин против пневмококковой инфекции зависит от распространенности серотипов пневмококков, циркулирующих в различных странах и географических регионах. В связи с этим, проведение постоянного регионального мониторинга распространенности различных серотипов пневмококка позволит оценивать эффективность проводимой вакцинации и проводить эпидемиологический надзор за пневмококковой инфекцией.

ХУЛОСА
ПНЕВМОКОКК ИНФЕКЦИЯСИНИНГ ИНВАЗИВ ШАКЛЛАРИ БИЛАН
КАСАЛЛАНГАН БОЛАЛАРДАН АЖРАТИЛГАН S. PNEUMONIAEНИНГ
СЕРОТИПИК ТАВСИФИ

Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У.

Ликвор, қон ва плеврал суюқликдан ажратилган *S.pneumoniae* 83 клиник штаммларининг серотипланганда куйидаги серотиплар аниқланди: 1, 2, 4, 5, 6А, 6В, 14, 19А, 19F. Серотипи аниқланмаган штаммлар миқдори 19,3%ни ташкил қилди.

Серотиплашнинг амалий муҳимлиги, қўлланилаётган пневмококк инфекциясига қарши вакциналарнинг самарадорлигини пневмококклар серотипларини турли жуғрофий ҳудудлар ва мамлакатларда тарқалганлигига боғлиқ. Шунинг хисобга олиб, пневмококкнинг турли серотиплари тарқалишини доимий регионал назорат қилиниши, ўтказилаётган вакцинациянинг самарасини баҳолаш ва пневмококк инфекциясини эпидемиологик назорат қилишга ёрдам беради.

SUMMARY
SEROTYPE DISTRIBUTION OF S. PNEUMONIAE, ISOLATED FROM
CHILDREN WITH INVASIVE PNEUMOCOCCAL DISEASES

T.A. Daminov, L.N. Tuychiev, N.U. Tadjieva

Serotyping of 83 clinical strains of *S.pneumoniae*, isolated from the cerebrospinal fluid, pleural fluid and blood allowed to define the following serotypes 1, 2, 4, 5, 6A, 6B, 14, 19A, 19F. The non-typeable strains were found to be 19.3% cases. The practical significance of serotyping is that the effectiveness of vaccines against pneumococcal disease depends on the prevalence of pneumococcal serotypes circulating in different countries and geographical areas. In this regard, conduction of the permanent regional monitoring of the prevalence of different serotypes of pneumococcus will allow to evaluate effectiveness of the vaccination and to conduct epidemiological surveillance for pneumococcal infection.

ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ПАРАЗИТОЗОВ
И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Джураева З.Б., Алиев Ш.Р.

Институт химии растительных веществ АН РУз.

НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз.

Ташкентская Медицинская Академия

Специализированная клиника инфекционных болезней при РЦ по борьбе со
СПИДом МЗ РУз. г.Ташкент.

Актуальность. Отечественные препараты растительного происхождения экдистен и аюстан, разработанные в ИХРВ АН РУз, обладающие широким спектром позитивного влияния на макроорганизм, включая выраженный гепатопротекторный эффект, удовлетворяет всем этим требованиям, выгодно отличаясь от химиопрепаратов. Узбекистан является эндемичным регионом по кишечным паразитозам, распространенность которых по данным Латыпова Р.Р. (2011) составляет

75,3% [3]. Одно из ведущих мест в структуре паразитарной патологии занимает лямблиоз – заболевание, характеризующееся часто суб-клиническим течением [7], но вместе с тем вызывающее у ВИЧ-инфицированных диарею и другие проявления [14]. Ранее был установлен противопаразитарный эффект экдистена в лечении острого и персистирующего лямблиоза как моноинфекции, включая случаи резистентности лямблий к метронидазолу [5, 4]. К лечению паразитозов у ВИЧ-инфицированных предъявляются особые требования еще и потому, что они гораздо чаще, чем в общей популяции, дают аллергические и побочные реакции на лекарственные препараты и эти реакции протекают гораздо тяжелее [15]. Кроме того, следует учитывать высокий процент зараженных вирусом гепатита С среди ВИЧ-инфицированных, в том числе и в Узбекистане [2]. Как известно, основными этиологическими факторами хронических гепатитов признаны гепатотропные вирусы и ксенобиотики (в первую очередь лекарства и алкоголь) [12]. Учитывая частоту хронических гепатитов у ВИЧ-инфицированных, постоянную лекарственную нагрузку для купирования вторичных заболеваний, необходимо, чтобы противопаразитарные препараты не оказывали негативного влияния на печень т.к. химиопрепараты, являясь ксенобиотиками, оказывают достаточно выраженное влияние на функциональное состояние печени. Кроме того, ни один из самых современных антипаразитарных препаратов не обеспечивает 100% эффективности и требует повторных курсов лечения [1]. Принимая во внимание общую тенденцию к росту резистентности паразитов к традиционным противопаразитарным препаратам [13] и поражение иммунной системы у ВИЧ-инфицированных, следует ожидать увеличения числа случаев неэффективности специфической терапии.

Эффективность экдистена в лечении паразитозов у ВИЧ-инфицированных будет иметь большое значение, поскольку этот препарат абсолютно нетоксичен, обладает гепатопротекторной активностью, способностью стимулировать гуморальный и клеточный иммунитет, нормализовать состав желчи, стимулировать монооксигеназную систему печени, препятствовать развитию классических симптомов стресс-реакции, [8, 9, 10, 11]. Эти свойства позволят в случае необходимости назначать повторные курсы экдистена которые будут оказывать позитивное действие на организм больного, в известной мере защищая его от вторичных заболеваний.

К наиболее частых оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных относят группу герпесвирусных инфекций. Герпесвирусная инфекция, диагностируемая у 50% ВИЧ-инфицированных, протекает в виде локализованной формы рецидивирующего простого герпеса, генитального герпеса, герпеса зостер [6]. Известно, что вирусы герпеса имеют широкое распространение, ими поражены по разным оценкам до 85-90% взрослого населения. У ВИЧ-инфицированных достоверно чаще наблюдаются проявления генерализованного герпеса, сопровождающиеся полиморфизмом клинической картины, высокой частотой осложнений, вплоть до летального исхода [16]. Традиционно препаратом выбора в лечении герпетической инфекции, в том числе и у ВИЧ-инфицированных, считается ацикловир. Однако описаны случаи его непереносимости, главным образом из-за проявлений гепатотоксических эффектов [18]. По предварительным данным препарат аюстан, включающий фито-экдистероиды: экдистен, туркестерон, циастерон (обладающий

антивирусным действием) и иридоиды гарпагид и ацетил-гарпагид, оказывает выраженный позитивный эффект при герпетической инфекции.

Цель исследования: определение эффективности отечественных фитоэкдистероидсодержащих препаратов экдистена и аюстана в лечении сопутствующих ВИЧ-инфекции заболеваний паразитарной и вирусной этиологии.

Материалы и методы: Всего было обследовано 188 ВИЧ-инфицированных II-III клинической стадии заболевания. Из них 97 получали антиретровирусную терапию (АРВТ) (саквинавир, дуовир, азидотимидин, ставудин, ламивудин, невирапин, ифавиренц, вирокомб). Больные были в возрасте от 18 до 54 лет. Из исследования исключались больные с вирусными гепатитами, алкоголизмом и наркоманией. Все обследованные были в возрасте от 19 до 50 лет. Контрольную группу по зараженности паразитами составили 200 здоровых человек. В контрольную группу для иммунологических и биохимических исследований вошло 30 здоровых лиц. По результатам паразитологического обследования (3-кратная копроскопия, пробы стула собирали в консервант Турдыева) из ВИЧ-инфицированных была сформирована группа больных с сопутствующим лямблиозом, состоящая из 28 пациентов (19 женщин), а герпетической инфекцией (22 больных). В лечении лямблиоза у ВИЧ-инфицированных применяли экдистен в суточной дозе 20 мг - по 5 мг 4 раза в день между приемами пищи. Курс лечения составлял 10 дней. Аюстан назначали ВИЧ-инфицированным с сопутствующей герпетической инфекцией 25 мг в сутки в 4-5 приемов в течение 10 дней. У ВИЧ-инфицированных с сопутствующим лямблиозом и герпетической инфекцией определяли показатели клеточного иммунитета, а также значения общего сывороточного IgE. У ВИЧ-инфицированных с лямблиозом дополнительно определяли активность цитолитических ферментов и отмечали изменение клинической симптоматики. Эти исследования проводили до лечения и после назначения фитоэкдистероидсодержащих препаратов. Эффективность экдистена в лечении лямблиоза у ВИЧ-инфицированных оценивали по динамике клинической картины и результатам четырехкратного паразитологического обследования, включающего метод обогащения по Ritchii et al. (1952) [17], выполняемого через 5-7-10 дней после завершения курса лечения. Об эффективности аюстана в лечении герпетической инфекции судили по регрессу основных клинических признаков.

Результаты и обсуждение. Наряду с клиническими признаками указанными в Таблице 1 наблюдались функциональные расстройства гепатобилиарной системы, в виде повышения активности печеночных ферментов, обусловленного специфической интоксикацией и длительной полихимиотерапией гепатотоксичными препаратами из группы АРВТ, а также длительной персистенцией паразитов, что усиливало нагрузку на печень, и требовало назначения гепатопротекторов. У ВИЧ инфицированных с сопутствующим лямблиозом эти показатели были еще выше, чем свободных от последних, а также здоровых лиц. Лямблиоз приводил к выраженным изменениям показателей клеточного и гуморального иммунитета. Значения CD3⁺- и CD4⁺ - лимфоцитов были достоверно снижены не только по сравнению со здоровыми лицами, но и с ВИЧ-инфицированными, свободными от паразитов. Уровень IgE у ВИЧ инфицированных с лямблиозом варьировал в широких пределах – от 63,4 до 657 МЕ/л, средние значения составили 268,8±15,7 МЕ/л, что более чем в 5 раз превышало показатели у здоровых лиц и было достоверно выше показателей у ВИЧ-инфицированных без паразитозов.

После проведенного курсового лечения экидистеном элиминация лямблий была достигнута в 100% случаев. Распределение больных по дням элиминации было однотипным и существенно не отличалось от динамики освобождения от паразитов у иммунокомпетентных лиц. У 50% ВИЧ-инфицированных с лямблиозом элиминацию лямблий наблюдали с 4 по 6-й дни, у 21,4% она отмечалась на 7-й день, у 14,2% - на 8-й, у 10,7% - на 9-й. У одного больного лямблии продолжали персистировать после курса лечения экидистеном. Повторный курс экидистена с повышением суточной дозы до 25 мг привел к элиминации лямблий на 4-й день, эффект был стабильным (копроскопию выполняли ежедневно на протяжении 10 дней повторного курса и на 5-й, 10-й и 15-й дни после окончания курса).

Таблица 1.

Влияние экидистена на клиническую симптоматику у ВИЧ-инфицированных с лямблиозом

Клинический признак	До лечения (n=28)		После лечения(n=28)	
	Абс	М±m	Абс	М±m
Боли в животе и в правом подреберье	18	64,2±9,0	6	21,4±7,7*
Снижение аппетита	20	71,4±8,6	9	32,1±8,8*
Тошнота	17	60,7±9,2	10	35,7±9,0
Рвота (периодически)	6	21,4±7,7	-	-
Диарея	21	75,0±8,1	15	53,5±9,4
Запоры	4	14,2±6,6	2	7,1±4,8
Метеоризм	11	39,2±9,2	5	17,8±7,2
Неприятный запах изо рта	5	17,8±7,2	2	7,1±4,8
Отрыжка	9	32,1±8,8	3	10,7±5,8
Снижение веса	28	100	21	75±8,1
Скрежет зубами	7	25±8,1	2	7,1±4,8
Слюнотечение	10	35,7±9,0	4	14,2±6,6
Головные боли, головокружение	12	42,8±9,3	4	14,2±6,6*
Раздражительность	16	57,1±9,3	10	35,7±9,0
Общая слабость	28	100	20	71,4±8,6*
Повышенная утомляемость	24	85,7±6,6	12	42,8±9,3*
Нарушение сна	15	53,5±9,4	12	42,8±9,3
Участки гипопигментации	10	35,7±9,0	7	25±8,1
Бледность кожи	13	46,4±9,4	9	32,1±8,8
Выпадение волос	4	14,2±6,6	3	10,7±5,8
Аллергодерматозы	12	42,8±9,3	8	28,5±8,5

* - статистически достоверные отличия по сравнению с данными до лечения

Как видно из таблицы 1, назначение экидистена приводило к достоверно-му снижению частоты таких симптомов, как боли в животе и в правом под-реберье, головные боли и головокружение, общая слабость, повышенная утомляемость. У большинства пролеченных больных восстанавливался аппетит, отмечалась прибавка веса, у всех больных исчезала рвота (P <0,05). Была установлена четкая тенденция снижения частоты

и интенсивности тошноты, диареи и метеоризма: после элиминации лямблий эти симптомы определялись у $35,7 \pm 9,0\%$, $53,5 \pm 9,4\%$ и $17,8 \pm 7,2\%$ ВИЧ-инфицированных при $60,7 \pm 9,2\%$, $75,0 \pm 8,1\%$ и $39,2 \pm 9,2\%$ до лечения, соответственно.

Положительная динамика клинической симптоматики сопровождалась позитивными изменениями активности печеночных ферментов. Так, активность АЛАТ и АсАТ после лечения составила соответственно $47,4 \pm 3,2$ МЕ/л и $48,2 \pm 3,3$ МЕ/л против $53,9 \pm 3,8$ МЕ/л и $52,6 \pm 3,6$ МЕ/л, отмечаемых до начала терапии. Несмотря на отсутствие достоверных различий по сравнению с данными до лечения, снижение активности ферментов сопровождалось улучшением общего состояния больных и переносимости специфической терапии. Курс лечения экдистеном приводил к значительным изменениям иммунологических показателей. Значения $CD3^+$ и $CD4^+$ - лимфоцитов, были достоверно выше, а общего неспецифического IgE - достоверно ниже данных до лечения. В целом, показатели приближались к значениям ВИЧ-инфицированных, свободных от паразитов, но все еще сохраняли достоверные отличия от данных здорового контроля. Изменения иммунологических показателей у ВИЧ-инфицированных после элиминации лямблий может рассматриваться не только как результат устранения негативного влияния паразитов на состояние иммунной системы, но и как проявление прямого позитивного воздействия экдистена на иммунологические показатели, характерное для многих фитоэкдистероидов.

Таким образом, экдистен может рассматриваться как препарат выбора в лечении лямблиоза как сопутствующей инфекции у ВИЧ-инфицированных, особенно у пациентов, требующих минимизации лекарственной нагрузки на печень (длительный прием АРВТ, сопутствующие вирусные гепатиты, туберкулез легких). Наряду с высокой эффективностью в отношении лямблий, преимуществом препарата является комплекс других биологических эффектов, позитивно влияющих на организм ВИЧ-инфицированных: гепатопротекторный эффект, позитивное воздействие на показатели клеточного и гуморального иммунитета, адаптогенная, актопротекторная активность, афродизийные свойства. Назначение аюстана приводило к резкому снижению площади поражения, уменьшению болезненности, снижению температуры тела.

У 6 из 22 больных отмечалось полное исчезновение везикулезной сыпи. Клинический эффект развивался в среднем на 5-8 день лечения, в 3 случаях потребовалось продление приема препарата до 15 дней. Следует отметить, что вместе со стабильным эффектом в отношении клинических проявлений герпетической инфекции аюстан проявлял и другие свои свойства, что выражалось улучшением общего состояния больных, уменьшением слабости, утомляемости. У всех больных повышался аппетит, часть пациентов отмечали прибавку веса, нормализацию сна, устранение раздражительности. Аюстан переносился хорошо, побочные эффекты при приеме препарата отсутствовали.

Аюстан вызывал существенные изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета. Значения $CD3^+$, $CD4^+$ и $CD8^+$ - лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных после лечения герпетической инфекции достоверно повышались по сравнению с данными до лечения: соответственно $41,3 \pm 1,9\%$, $20,6 \pm 1,7\%$ и $18,8 \pm 1,1\%$ против $34,4 \pm 2,7\%$, $15,3 \pm 1,2\%$ и $11,5 \pm 1,4\%$ в группе сравнения. Однако нормализация ИРИ, отражающего отношение $CD4^+$ -лимфоцитов к $CD8^+$ - клеткам свидетельствует о влиянии аюстана не только на продукцию клеток, но и на механизмы их взаимодействия. Динамика концентрации IgE

значительно снизилась, показатели были ниже, чем в группе ВИЧ-инфицированных без клиники герпеса.

Установленная эффективность аюстана в отношении герпетической инфекции и его способность позитивно влиять на иммунологические показатели создают дополнительные преимущества его использования именно у ВИЧ-инфицированных. По своей эффективности аюстан уступал ацикловиру, клинический эффект от приема которого развивался быстрее и сокращение площади поражения также было более выраженным. Однако установленная эффективность аюстана позволяет рассматривать препарат как альтернативу ацикловиру в случаях его непереносимости или невозможности назначения из-за опасности усиления проявлений гепатотоксичности.

Выводы. Таким образом, установлена эффективность препаратов из класса фитоэкдистероидов в отношении вторичных инфекций у ВИЧ-инфицированных. Наряду с выраженным клиническим эффектом, установлено, что у ВИЧ-инфицированных со вторичными инфекциями (лямблиоз и герпетическая инфекция) устранение дополнительной нагрузки на печень, имеет важное значение в качестве мероприятия по повышению приверженности АРВТ. Кроме того, позитивному воздействию на состояние гепатобилиарной системы способствуют гепатопротекторный эффект экдистена и аюстана.

Афродизийные, актопротекторные, стресспротективные и другие свойства фитоэкдистероидов позволяют рассматривать эту группу препаратов как средства, улучшающие приверженность АРВТ и решать вопрос о более широком их назначении ВИЧ-инфицированным, в том числе и лицам без сопутствующих инфекций. Преимуществом препарата является отсутствие побочных эффектов и позитивное воздействие на физиологический и иммунный статус за счет адаптогенных свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн А.М., и соавт. Паразитология.// Москва.- 2003 – 188с.
2. Залялиева М.В., Давидян М.И., Рузыбакиев Р.М. Состояние иммунитета у ВИЧ-инфицированных // Теор. Клин. Мед.-2002.-№3.-С.41-43.
3. Исламова Ж.И., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Осипова С.О. Сравнительная эффективность экдистена и метронидазола в лечении лямблиоза. // Мед. паразитология. – 2010. – №2. – С.14-17
4. Латыпов Р.Р. Сравнительная оценка эффективности некоторых противоэпидемических мероприятий в отношении основных кишечных паразитозов среди сельского населения Ферганской долины. Автореф...канд. мед. наук, Ташкент. – 2011. – 18с.
5. Осипова С.О., Исламова Ж.И., Сыров В.Н., Бадалова Н.С., Хушбактова З.А. Экдистен в лечении лямблиоза. // Мед. паразитология. – 2002. – №1. – С.29-33
6. Росса, Н. А. Вторичные заболевания у ВИЧ-инфицированных / Н. А. Росса, В. П. Зелюткин // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. -1999.-№ 1.-С. 74-75.
7. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С. (ред.). Паразитарные болезни человека. Фолиант. Санкт-Петербург. – 2011. – 608с.
8. Сыров В.Н., Набиев А.Н., Султанов М.Б. Действие фитоэкдистероидов на желчеотделительную функцию печени в норме и при экспериментальном гепатите // Фармакол. и токсикол. - 1986.- №3. - С.100-103.
9. Сыров В.Н. Об адаптогенных свойствах фитоэкдистероидов // Докл. АН РУз. - 1996.-

№ 11.- С.61-64.

10. Сыров В.Н., Хушбакова З.А., Набиев А.Н. Экспериментальное изучение гепатопротекторных свойств фитостероидов и неробола при поражении печени четыреххлористым углеродом // Эксперим. и клин. фармакол. -1992.- Т.55, N3.- С.61-65.
11. Тренин Д.С., Володин В.В. 20-гидроксиэкдизон как модулятор лимфоцитов и нейтрофилов человека: оценка *in vitro*// Архив биохимии и физиологии насекомых. - 1999.- Т.41. - С.156-161.
12. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Лекарственные поражения печени // Москва. Издательство Медицина.-2003 – 36 стр.
13. Borst P., Ouellette M. New mechanisms of drug resistance in parasitic protozoa// Annu. Rev. Microbiol. -1995. - Vol.49. - P. 427-460.
14. Gonçalves A.C., Gabbay Y.B., Mascarenhas J.D., Yassaka M.B., Moran L.C., Fraga V.D., Castro E., Franco C., Machado R.L., Rossit A.R. [Calicivirus and Giardia lamblia are associated with diarrhea in human immunodeficiency virus-seropositive patients from southeast Brazil.](#) // Am J Trop Med Hyg. – 2009 – Vol.81, №3 – P. 463-466.
15. Marone G., Florio G., Triggiani M., Petraroli A., de Paulis A. [Mechanisms of IgE elevation in HIV-1 infection.](#) // Crit Rev Immunol. – 2000 – Vol. 20, №6 – P.477-496.
16. Maskew M, Macphail AP, Whitby D, Egger M, Wallis CL, Fox MP. [Prevalence and predictors of kaposi sarcoma herpes virus seropositivity: a cross-sectional analysis of HIV-infected adults initiating ART in Johannesburg, South Africa.](#) //Infect Agent Cancer. 2011 Nov 17;6:22. doi: 10.1186/1750-9378-6-22.
17. Ritchie I.S., Pan C., Hunter G.W. A comparison of the zinc sulfate and the MGI (formalin ether) technics // J. Parasitol. - 1952. - Vol.38. - Suppl. To N4. - P. 16.
18. Vanderpluym C, Tawfik G, Hervas-Malo M, Lacaze-Masmonteil T, Kellner J, Robinson JL. [Empiric acyclovir for neonatal herpes simplex virus infection.](#) // J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Aug;25(8):1278-82.

РЕЗЮМЕ

ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ СОПУТСТВУЮЩИХ ПАРАЗИТОЗОВ И ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

З.Б.Джураева, Ш.Р.Алиев

Определяли эффективности отечественных фитостероидсодержащих препаратов экдистена и аюстана в лечении сопутствующих ВИЧ-инфекции заболеваний паразитарной и вирусной этиологии. Обследовано 188 ВИЧ-инфицированных. Из них 97 получали АРВТ. 28 ВИЧ-инфицированных были заражены лямблиями, 22 - герпетической инфекцией. Лямблиоз лечили экдистеном, 22 - аюстаном (оба препарата из класса фитостероидов). Экдистен был эффективен в лечении лямблиоза, аюстан – в лечении герпетической инфекции, уступая ацикловиру, но превосходя его по отсутствию побочных эффектов.

SUMMARY

PHYTOECDYSTEROIDS IN THE TREATMENT OF CONCOMITANT PARASITIC AND HERPES DISEASES IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS

Z.B. Juraeva, Sh.R. Aliev

Detection of the efficiency of domestic preparations ecdysten and ayustan from the class of phytoecdysteroids in the treatment of concomitant HIV-infection diseases of parasitic and viral etiology was conducted. 188 HIV-infected individuals were examined, 97 of them received ARVT. 28 HIV-infected were infected with Giardia lamblia, 22 – Herpes infection. Giardiasis was treated with ecdysten, Herpes infection with ayustan. Ayustan's efficiency was lower than of acyclovir's one, but unlike acyclovir for ayustan is typical practically absence of side effects. уступая ацикловиру, но превосходя его по отсутствию побочных эффектов/

УДК: 616.379-008.64-001.4-078

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БЕМОРЛАРИНИНГ АМПУТАЦИЯЛАНГАН ОЁҚ
УРИНЛАРИДА РИВОЖЛАНГАН ЙИРИНГЛИ-ЯЛЛИҒЛАНИШ
ЖАРАЁНЛАРИДА МИКРООРГАНИЗМЛАР ПЕЙЗАЖИ**
Ёдгорова Н.Т., Рахимжонова Г.А., Махмудов С.С., Тошпўлатова Л.Ў.
Тошкент Тиббиёт Академияси

Калит сўзлар: Қандли биабет, йирингли-яллиғланиш кўзгатувчилари.

Қандли диабет (ҚД) беморларида хирургик инфекцияларнинг кечиш хусусиятлари ва клиник келиб чиқиши нафақат бундай беморлардаги трофик, репаратив жараёнлар ва иммун тизимнинг ўзгаришига боғлиқ, балки йирингли-яллиғланишлар келтириб чиқарувчи микроорганизмларнинг бир қатор хусусиятларига ҳам боғлиқдир. Маълумки, қандли диабет билан касалланмаган беморларда ҳам йирингли-яллиғланиш касалликларнинг (ЙЯК) оғир ёки енгил кечиши кўплаб ҳолатларда патологик учоқдаги микроорганизмлар таркибига боғлиқ бўлади[6].

Мақсад. Қандли диабет беморларининг ампутацияланган оёқ урнида ривожланган йирингли-яллиғланиш ўчоқларида кўзгатувчиларининг таркибини аниқлаш.

Тадқиқот материали ва усули. Тадқиқот учун ТТА 2-клиникаси “Йирингли хирургия” бўлимида 2015-2016 йил давомида даволанган 44 нафар ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган йирингли-яллиғланиш билан асоратланган қандли диабет беморлари танлаб олинди. Беморлар ўртача ёши $62,3 \pm 0,3$ ёш. Беморларнинг 27 нафарини (61,4%) эркаклар, 17 нафарини (38,6%) аёллар ташкил этди. Ушбу беморларнинг ампутацияланган оёқ уринларида куйидаги йирингли яллиғланишлар: 5 (11,3%) тасида суяк жароҳатини йиринглаши, 9 (20,4%) тасида юмшоқ тўқималар яллиғланиши, 11 (25%) беморда йирингли трофик яра, 6 (13,6%) беморда эса қайталанган гангрена, 5 (11,3%) тасида абцесс ва 8 (18,2%) беморда эса флегмоналар кузатилди.

Беморлардан ажратиб олинган патологик материаллар ТТА “Микробиология, Вирусология ва Иммунология” кафедраси қошидаги бактериологик илмий-тадқиқот лабораториясида микробиологик текширувдан ўтказилди. Лабораторияга олиб келинган материаллар тегишли озиқ муҳитларга ех tempore экилди ва параллел равишда микроскопик суртма тайёрлаб, Грам усулида бўяб кўрилди. Аэроб микроблар М.О. Биргер[7] стандарт методикаси асосида ўрганилди, анаэроб микробларники эса В.И. Кочеров ва б.[8] методикаси асосида ўрганилди.

Натижалар. Патологик ўчоқлар бактериологик текширилганда ҳар хил ЙНЖ келтириб чиқарувчи кўзгатувчилар ажратиб олинди. ЙНЖ чақирувчи кўзгатувчиларнинг

асосий қисмини стафилококклар, яъни коагулазапозитив стафилококклар ташкил этди. Бошқа бир қатор муаллифларникидан фарқли ўлароқ коагулазанегатив стафилококкларга 11% ($p < 0,05$) тўғри келди. Нисбатан камроқ энтеробактериялар учради. Стрептококклар ва кўк йиринг таёқчаси камроқ микдорларда топилди. Граммусбат ва грамманфий бактерияларнинг умумий нисбати 1-жадвалда кўрсатилган.

1-жадвал.

ҚД беморларининг ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган йирингли-некротик ўчоқнинг йирингидан ажратиб олинган аэроб ва факултатив анаэроб бактериялар кўрсаткичлари ($P < 0,05$).

№	Ажратиб олинган микроорганизмлар	Ажратиб олинган микроорганизмлар кўрсаткичлари	
		Учраш даражаси %	КХҚБ/мл Ig
1	Умумий аэроб ва факультативлар	83/83-100	6,44 ± 0,59
2	<i>S. epidermidis</i>	83/7-8,43	5,89 ± 0,24
3	<i>S. aureus</i>	83/25-30,12	6,06 ± 0,18
4	<i>S. hemolyticus</i>	83/10-12,05	5,87 ± 0,08
5	<i>St. pyogenes</i>	83/7-8,43	3,24 ± 0,0
6	<i>Klebsiella pneumonia</i>	83/6-7,22	4,87 ± 0,06
7	<i>P. aeruginosa</i>	83/5-6,02	5,19 ± 0,0
8	<i>Enterobacter spp.</i>	83/3-3,61	6,04 ± 0,12
9	<i>Citrobacter spp.</i>	83/4-4,81	5,96 ± 0,04
10	<i>E. coli</i>	83/5-6,02	6,12 ± 0,14
11	<i>Proteus spp.</i>	83/11-13,25	6,02 ± 0,05

Натижалар (%) ажратиб олинган умумий бактериялар штамmlарига нисбатан ҳисобланган.

Граммусбат бактерия вакилларида асосан тилларанг стафилококклар ва камроқ микдорда йирингли жараёнлар чакирувчи стрептококклар учради (2-жадвал).

2-жадвал.

Граммусбат микроорганизмларнинг ўзаро нисбати (абсолют, %)

Микроорганизм	Штамmlар сони	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	25	51
<i>Staphylococcus epidermicus</i>	7	14,3
<i>Staphylococcus hemoliticus</i>	10	20,4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	7	14,3
Жами:	49	100

3-жадвал.**Грамманфий микроорганизмларнинг ўзаро нисбати (абсолют, %)**

Микроорганизм	Штаммлар сони	%
Proteus spp.	11	32,3
Klebsiella spp.	6	17,6
Enterobacter spp.	3	8,8
Citrobacter spp.	4	11,7
E. coli	5	14,7
Ps. Aeruginosa	5	14,7
Жами:	34	100

Грамманфий микрофлора вакилларида асосан протейлар, камроқ микдорларда клебсиелла, цитробактериялар ва ичак таёқчаси учради (3-жадвал).

Аэроб микроорганизмлар билан бир вақтнинг ўзида анаэроб микроорганизмлар ҳам ўрганилди.

Тадқиқот анализи шуни кўрсатдики, анаэроб микроорганизмлар ичида нокластридиал, яъни спора ҳосил қилмайдиган анаэроб микроорганизмлар устунлик қилар экан (4-жадвал). Улар 70% ҳолатларда ажратиб олинди. Асосан уларни монокультура ҳолатида ажратиб олинди. Нокластридиал бактериялар ичида асосан *B. melaninogenicus* – 21 (31,68%), *B. fragilis* – 16 (24,4%) ва *Fusobacterium* ажратиб олинди. Кам микдорда пептококклар – 3 (4,59%), пептострептококклар – 2 (3,07%) ва пропионибактериялар – 1 (1,58%).

4-жадвал.**ҚД беморларининг ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган йирингли-некротик ўчоқнинг йирингидан ажратиб олинган анаэроб бактериялар кўрсаткичлари**

№	Анаэроблар	Штаммлар микдори	%
1	<i>B. melaninogenicus</i>	21	31,8
2	<i>B. fragilis</i>	16	24,2
3	<i>B. intermedius</i>	7	10,6
4	<i>B. asachalaticus</i>	3	4,59
5	<i>Cl. Septicus</i>	5	7,57
6	<i>Fusobacterium</i>	9	13,6
7	<i>Peptostreptococcus</i>	2	3,07
8	<i>Peptococcusmagnus</i>	3	4,59
9	<i>Propionbacter</i>	1	1,59
	Умумий:	66	100%

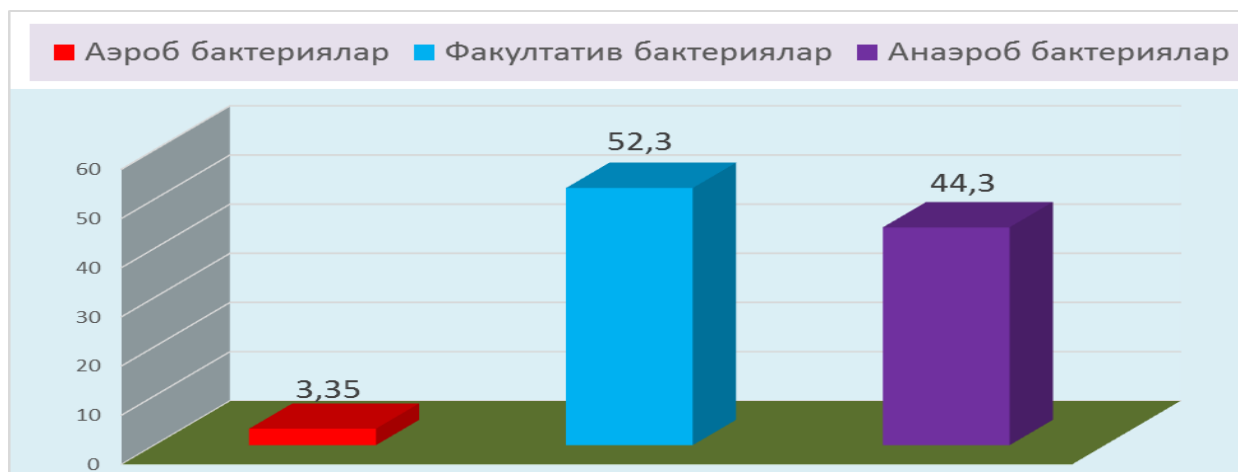


Диаграмма 1. ҚД беморларининг ампутацияланган оёқ урнида ривожланган йирингли-яллиғланиш касалликларида микроорганизмларнинг ажратиб олинис кўрсаткичлари.

Жадваллар ва диаграммадан кўришиб турибдики, ҚД беморларида ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган ЙЯКлари билан оғриган 44 беморнинг йирингли ажралмаларини бактериологик текширувдан ўтказганда 149 та микроб штамлари ажратиб олинди. Булардан 83 штамми факультатив анаэробларга (52,3%) тўғри келди. Факультатив анаэроб бактериялар ичида, бошқа бактерияларга нисбатан кўпроқ 30,12% *S.aureus* ажратиб олинди. *S. hemolyticus* 10 та штамм (12,05%), *St.pyogens* эса 7, *S.epidermidis* 7 беморлардан ажратиб олинди ва 8,43% дан ташкил қилди. Грамманфий бактериялардан асосан *Proteus spp.* 11 штамм (13,25%) ажратиб олинди, қисман бошқа энтеробактериялар ажратиб олинди. Бу натижалар *S.aureus* ни бошқа коккларга нисбатан 2 -2,5 маротаба ва грамм манфий таёқчаларга нисбатан эса 3,95 маротаба кўпроқ топилди.

ҚД беморларида ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган йирингли-некротик жараёнларда (ЙНЖ) ажратиб олинган бактерияларнинг 66 штамми облигат анаэробларга тўғри келди ва 44,3% ташкил қилди. Бу кўрсаткични аэроб ва факультатив анаэроб бактерияларга солиштирганимизда улардан 1,18 маротаба камроқ учраши маълум бўлди. Облигат анаэроблар ўртасида бошқа анаэробларга нисбатан 2,1 маротаба кўпроқ *Bacteroides sp.* учради. Бактероидлар ичида асосан *B. melaninogenicus* – 21 (31,8%), *B. fragilis* –16 (24,4%) етакчи ўрин эгаллади. Бундан ташқари 2 та беморда (5,25%) *Peptacoccus sp.* касаллик патологиясида рол ўйнаганлиги маълум бўлди. Камроқ ҳолатларда пептострептококклар ва пропионобактериялар ажратиб олинди.

Тадқиқот давомида ҚД беморларида ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган ЙЯКнинг келиб чиқишида микроблар ассоциацияси муҳим ўрин эгаллаши аниқланди (диаграмма 2.).

Келтирилган диаграммадан кўришиб турибдики, бактериологик текширув ўтказилган 44 беморнинг 35 нафаридан икки ва ундан ортиқ микроблар ассоциацияси (79,5%), 9 нафар беморда монокультуралар (20,5%) йирингли яллиғланишни келтириб чиқарган. Моноинфекцияни асосан *S.aureus* келтириб чиқарган (60%) бўлса, камроқ микдорда *S. hemolyticus* (26,1%) ва *S. epidermidis* (13%) учраган.

Шундан кўришиб турибдики, ҚД беморларининг ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган йирингли яллиғланиш касалликларини келиб чиқишида моноинфекцияси сифатида этиологик ролни асосан *S.aureus* ўйнар экан.



Диаграмма 2. ҚД беморларида ампутациядан кейинги асоратларидаги йирингли яллиғланиш касалликларида йирингдан моно ва аралаш микроорганизмларнинг ажратиб олиниш кўрсаткичлари.

Ажратиб олинган микроорганизмлар асосан полимикроб ассоциацияси кўринишида (икки ва ундан ортиқ микроблар ассоциацияси) учради. Касалликни микроб ассоциацияси келтириб чиқарган ҳолатни таҳлил қилганимизда қуйидаги натижаларни олдик (даграмма 3.).

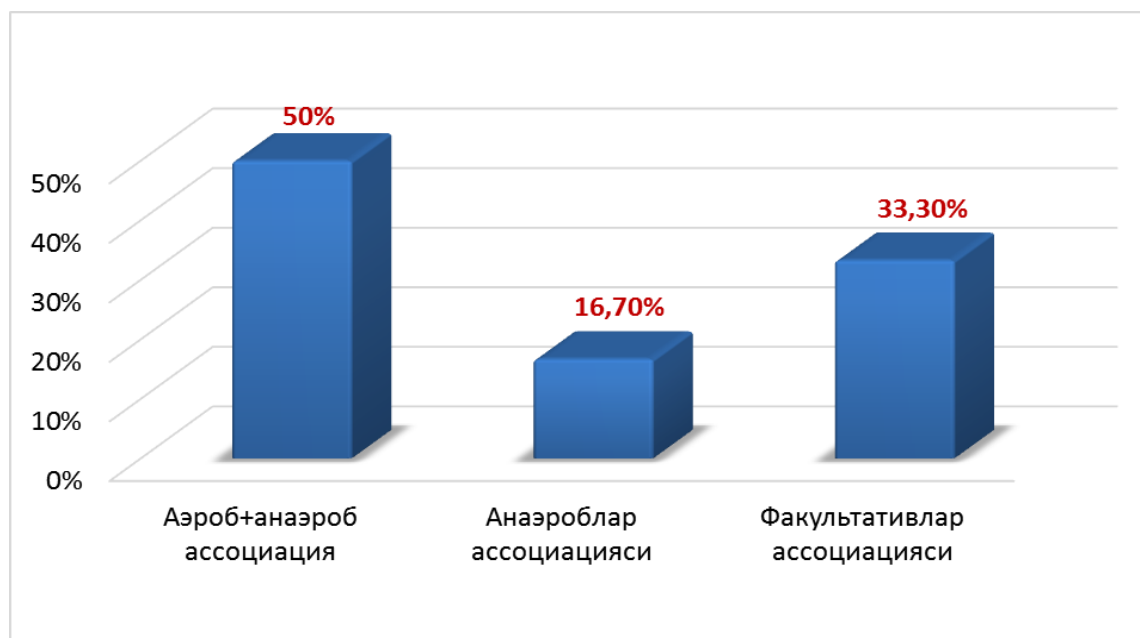


Диаграмма 3. ҚД беморларида ампутацияланган оёқ ўрни асоратларидаги йирингли яллиғланиш касалликларида кўзғатувчиларнинг ассоциацияда келиш кўрсаткичлари.

Юқоридаги 2-диаграммадан кўришиб турибдики, ҚД беморларида ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган ЙЯК да 79,3 % ҳолларда икки ва ундан ортиқ микроблар

ассоциацияси келтириб чиқарган эди. Микроблар ассоциацияси таҳлил қилинганда аэроб ва анаэроблар микроорганизмлар 50% ҳолатларда ҚД беморларининг ампутацияланган оёқ ўрнида ЙЯК ривожланишига сабаб бўлган, 16,7% ҳолатларда эса облигат анаэроб бактериялар ассоциацияси учраган, 33,3% беморда эса касалликни факультативлар бактериялар ассоциацияланган ҳолда келтириб чиқарган (3-диаграмма). Шундан кўришиб турибдики, ҚД беморларида ампутацияланган оёқ урнида ривожланувчи йирингли некротик жараёнлар ривожланишида кўпчилик ҳолларда аэроб ва анаэроб микроблар ассоциацияси (50%) муҳим урин эгаллар экан.

Аэроб микроорганизмлардан асосан стафилококклар (*S. aureus*, *S. hemolyticus*), *Enterococcus spp.* ва *Pseudomonas aeruginosa* микроблар ассоциациясида етакчи ўринда турса, анаэроб микроорганизмлардан *B. melaninogenicus* ва *B. fragilis* устунлик қилди.

Хулоса.

1. ҚД беморларида ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган ЙЯКнинг келиб чиқиш патогенезида аэроб-анаэроб микроблар ассоциацияси (50% ва ундан юқори) муҳим ўрин тутар экан. Аэроб микроорганизмлардан асосан стафилококклар (*S. aureus*, *S. hemolyticus*), *Enterococcus spp.* ва *Pseudomonas aeruginosa* микроблар ассоциациясида етакчи ўринда турса, анаэроб микроорганизмлардан *B. melaninogenicus* ва *B. fragilis* устунлик қилди.

2. Ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган ЙЯК ўчоқғидан ажратиб олинган микроорганизмлар ичида грам мусбат бактериялар устунлик қилди.

3. Ажратиб олинган микроорганизмларнинг антибактериал воситаларга нисбатан сезувчанлиги шуни кўрсатдики, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* анибактериал воситаларга нисбатан резистентлиги юқори экан, граммусбат бактериялар эса антибактериал воситаларга кўпроқ сезувчан экан.

АДАБИЁТЛАР

1. Анекин А.И., Греднев О.В., Ахмедов М.М., Чупруна В.П., Горянов С.В., Михалький В.В., Чудик В.И. Результаты комплексного хирургического лечения больных с гнойно-некротическими поражениями на фоне синдрома диабетической стопы // Медицинский журнал. – 2012. - №2. - С.11-13.

2. Анциферов М.Б., Комелягина Е.Ю. Синдром диабетической стопы: современные направления в лечении и профилактике // Российский медицинский журнал. 2005. - Том 13 - №6. - С. 367-371.

3. Ахмедов Р.М., Сафоев Б.Б., Хамдамов Б.З. Усовершенствование методов местного лечения гнойно-некротических поражения нижних конечностей при сахарном диабете // Вестник врача. – 2008. - №4. С.- 16-19.

4. Брискин Б.С. Нужна ли усовершенствованная классификация гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы? // Диабетическая стопа: хирургия, терапия, реабилитация. 2008. - С. 21

5. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Хамидов Ф.Ф., Прошин А.В., Якобишвили Я.И. Гнойно-некротические осложнения синдрома диабетической стопы и их отражение в МКБ-10 и стандартах страховой медицины // Хирургия. – 2007. - №1. – С. – 49-54.

6. Брискин Б.С., Прошин А.В. Осложнённый синдром диабетической стопы: патогенез, диагностика и лечение в пожилом и старческом возрасте. // Клиническая геронтология. 2004 - №1. - С. 24-29.

7. Будашеев В.П., Григорьев Е.Г., Лепехова С.А., Жигаев Г.Ф. Микробный пейзаж раны у больных сахарным диабетом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011, № 4 (80). С. 16-21.
8. Dinh T.L., Veves A. // Treatment of diabetic ulcers // dermatol. Ther. 2006. №6. P. 348-355.
9. Kruse I., Edelman S. // Evaluation and treatment of diabetic foot ulcers // clinical diabetes. 2006. Vol. 24, №2. P. 91-93.
10. Slater R., Lazarovitch T., Boldur I. et al. Swab cultures accurately identify bacterial pathogens in diabetic foot wounds not involving bone // Diabet Med. 2014. №21. -P.705-709.
11. Tennvall G.R. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus // Pharmacoeconomics. 2012. - №18: 225-238.
12. Urbancic-Rovan V., Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers // Diabet Med. 2010. - №17. - P.814-815.
13. Urbancic-Rovan V., Gubina M. Diabetic foot ulcers // Diabet Med. 2005. -№47.- P.1014-1016.
14. Van Damme H., Rorive M., Martens De Noorthout B.M., Quaniers J., Scheen A., Limet R. Amputations in diabetic patients: a plea for foot-sparing surgery // ActaChir Belg. 2011. - №101. - P.123-129.
15. Viswanathan V. The diabetic foot: perspectives from Chennai, South India // Int J Low Extrem Wounds. 2017. - №6. - P.34-36.
16. Viswanathan V., Jasmine J.J., Snehalatha C., Ramachandran A. Prevalence of pathogens in diabetic foot infection in South Indian type 2 diabetic patients // J Assoc Physicians India. 2012. - №50. - P. 1013-1016.

ХУЛОСА

Ампутацияланган оёқ ўрнида ривожланган йирингли-яллиғланиш билан асоратланган қандли диабет беморларида микробиологик текширув ўтказилди. Қандли диабет туфайли ампутацияланган оёқ ўрнининг йирингли-яллиғланиши билан жароҳатланишида аэроб-анаэроб микроблар муҳим роль уйнайди.

УДК: 617.58-089.87-07+616-089+617.5+573

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Ёдгорова Н.Т., Махмудов С.С., Шокодилов Р.Р.

Ташкенская Медицинская Академия

Ключевые слова: сахарный диабет, гнойно-воспалительные инфекция.

Сахарный диабет без преувеличения занимают одну из драматических страниц мировой медицины. В. И. Стручков и соавторы отмечают, что число гнойно-воспалительных осложнений и летальность от них у больных сахарным диабетом более чем в 3 раза превышает таковые у лиц, не страдающих этим заболеванием.

Один из поздних осложнений является диабетическая нейропатия, по причине, которой происходит нарушение трофики, что приводит к запущенным случаям гнойно-

некротических заболеваний, из-за полного отсутствия чувствительности, так как микротравмы не всегда обнаруживаются больными [4].

При сахарном диабете наблюдаются существенные изменения иммунитета, так снижение титра антител свидетельствует о существенной недостаточности В-клеточного звена иммунитета. Так при выраженной гипергликемии хемотаксис и фагоцитарная функция лейкоцитов угнетены, не поглощаются микробные тела, погибшие клетки и ткани [4,9].

Сахарный диабет также проводит к нарушению репаративных процессов, необходимых для пролиферации эндотелия капилляров и фибробластов. При сахарном диабете отмечаются серьезные нарушения белкового обмена, из-за синтеза глюкозы. Отрицательный азотистый баланс обуславливает нарушение репаративных процессов.

Необходимо отметить, что особенности течения клинического проявления хирургической инфекции зависит не только от нарушений иммунной системы, гистоморфологических изменений и нарушений репаративного процесса, но и рядом свойств микроорганизмов, вызывающих патологический процесс, которые у больных сахарным диабетом имеют свои особенности [17].

За последние годы микрофлоры гнойных ран и её биологические свойства претерпели существенные изменения, проявляющиеся быстрой потерей чувствительности к современным антибактериальным препаратам [16].

Микрофлора, выделенная из гнойно-некротических очагов у больных сахарным диабетом, отличается от таковой людей, не страдающих этим заболеванием. Характерна большая роль в качестве возбудителей грамотрицательной микрофлоры (наиболее часто встречаются бактерии рода протей и клебсиеллы).

Из гнойно-некротического очага могут высеваться ассоциация микроорганизмов, компонентами которых чаще является *Staphylococcus aureus* с грамотрицательной микрофлорой с преимущественной локализацией на стопе, в основном при флегмонах. При различных нозологических формах гнойно-некротического процесса имеются отличия микрофлоры, в частности при гангрене отмечается преобладание грамотрицательной микрофлоры.

Во время нахождения больного в стационаре возможно присоединение внутрибольничной инфекции, что существенно сказывается на течении заболевания и более чем в 2 раза увеличивает среднюю продолжительность пребывания больных в стационаре. Изменение микрофлоры выявляется преимущественно на стопе.

Соотношения грамположительной и грамотрицательной микрофлоры зависит от степени тяжести сахарного диабета – грамотрицательная микрофлора начинает преобладать при увеличении степени тяжести заболевания.

У больных сахарным диабетом I типа хирургическая инфекция развивается, в основном, при тяжелой степени тяжести сахарного диабета, возбудителями инфекции чаще является грамположительные микроорганизмы.

Высеваемые из гнойно-некротического очага микроорганизмы отличаются при различных сопутствующих заболеваниях, так при гипертонической болезни и ожирении преобладают грамположительная микрофлора, при хронической почечной недостаточности явно преобладает грамотрицательная микрофлора.

В зависимости от локализации гнойно-некротического процесса высевается различная микрофлора, как на стопе, так и на передней брюшной стенке и промежности преобладает грамотрицательная микрофлора [4].

Гнойно-некротический процесс локализовался преимущественно на стопе (57,2%), а также в других областях тела – в основном на конечностях. При этом имелись особенности микрофлоры при различной локализации патологического очага, соотношение грамположительной и грамотрицательной микрофлоры также значительно отличается при различной локализации.

При этом летальность от анаэробных флегмон может достигать 50-60%. Его возникновение и прогрессирование заболевания у больных сахарным диабетом расценивается многими авторами как реальная угроза жизни [11].

При этом спектр микроорганизмов была представлен факультативной кокковой микрофлорой, энтеробактериями, неферментирующими бактериями, включая синегнойную палочку, а также ассоциациями этих микроорганизмов.

Из представителей факультативной кокковой микрофлоры чаще высевались стафилококки. Количество выделенных штаммов составило – 25 (30,1%), реже. Протей – 21 (25,07%), синегнойная палочка – 12 (14,4%) и энтеробактерия – 10 (12,7%). Остальные виды микрофлоры, такие как *Citobakter spp.* *E. coli* высевались в небольшом количестве.

Среди анаэробов доминирующими были бактероиды – 70%; часто высевались *B.melaninogenicus*– 21(31,3%), *B.fragilis* – 16 (24,4%) и *Fusobakterium* – 9 (13,6%). Меньше всего встречались пептококки – 3 (4,59%), пептострептококки – 2 (3,07%) и пропионобактерии – 1 (1,56%).

Выделенные микроорганизмы обычно представляли полимикробные ассоциации, включающие 2 и более различных микробов. Анализ зависимости частоты выделенных аэробных микробов от результатов лечения показал, что у 65 (87,7%) больных они выделены в виде монокультур, у 7 (9,45%)- по два и у 2 (2,7%)- по три возбудителя.

Из аэробов часто ассоциировались золотистые стафилококки, энтеробактерии, синегнойная палочка; из анаэробов - *B. melaninogenicus*, *B.fragilis*.

Таким образом, изучение микробной обсемененности гнойно-некротического очага на стопе при сахарном диабете выявило рост микробов во всех случаях, причем в 89,9% случаев отмечались ассоциация аэробов с анаэробами. Ведущая роль в прогрессировании процесса играют неклостридиальные анаэробы, особенно - *B. melaninogenicus*, распространяющиеся в проксимальном направлении по сухожильно-синовиальным образованиям стопы. Определения чувствительности к антибиотикам показывает, что наибольшей резистентностью к антибиотикам обладают бактерии рода *Proteus*, *Klebsiellaoxytoca*, *Pseudomonas aeriginosa*, наиболее чувствительны к антибиотикам грамположительные микроорганизмы. Микроорганизмы, выделенные при повторном посеве, отличается более выраженной резистентностью к антибиотикам [16]. Поэтому необходимо в схему антибактериальной терапии обязательно включать препараты, воздействующие на аэробные и анаэробные микробы. В качестве такой схеме рекомендуется комбинации антибиотиков: цефалоспорины III поколения, аминогликозиды и метронидазол. Необходимым компонентом хирургического лечения этих больных должно быть иссечение патологического очага вместе с сухожильно-синовиальными образованиями пораженных пальцев до 7 см а пределах здоровых тканей [8,19].

Принципы лечения заключались в краткосрочной предоперационной подготовке, антибактериальной, противогрибковой терапии и оперативном вмешательстве. Обязательным являлся перевод на инсулинотерапию; инфузионную программу в объеме 2,5-3 литров на фоне форсированного диуреза; применение низкомолекулярных гепаринов; коррекция сердечнососудистой деятельности [18].

Оперативное вмешательство сводилось к широкому вскрытию патологического очага; максимальному иссечению всех некротических массивов в пределах здоровых тканей; применению физических методов санации (ультразвуковая кавитация, озоновые санации, плазон); в зависимости от глубины поражения раны оставлялись открытыми или дренировались.

Таким образом, при лечении хирургической инфекции, развившейся на фоне сахарного диабета, необходимо учитывать глубину и объем поражения тканей и оценивать по классификации Ahrenholz. В зависимости от глубины поражения оперативное вмешательство должно быть дифференцированным; обязательным компонентом оперативного вмешательства должен быть радикализм первого вмешательства. В послеоперационном периоде необходим дифференцированный подход в зависимости от фазы раневого процесса, при I фазе необходимо учитывать уровень поражения тканей [9,19].

Выводы.

При проведении данного литературного обзора выявлено, что микрофлора, выделенная из гнойно-некротических очагов у больных сахарным диабетом, отличается от токовой у людей, не страдающих этим заболеванием. Таким образом, профилактика, диагностика и лечения ГВЗ у больных с СД остается актуальной и для нашей страны. В результате гнойно-воспалительных поражений мягких тканей число ампутации конечностей возрастают. Ампутация конечностей приводит к инвалидности больного, это отрицательно отражается и на экономический бюджет страны, и на родных в семейном очаге. Мы бактериологи вместе с другими специалистами (эндокринолог, хирург) должны найти пути предотвращения ГВЗ в ампутированных конечностях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анекин А.И., Греднев О.В., Ахмедов М.М., Чупруна В.П., Горянов С.В., Михальский В.В., Чудик В.И. Результаты комплексного хирургического лечения больных с гнойно-некротическими поражениями на фоне синдрома диабетической стопы // Медицинский журнал. – 2012. - №2.- С.11-13.
2. Ахмедов Р.М., Сафоев Б.Б., Хамдамов Б.З. Усовершенствование методов местного лечения гнойно-некротических поражения нижних конечностей при сахарном диабете // Вестник врача. – 2008. - №4. С.- 16-19.
3. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Хамидов Ф.Ф., Прошин А.В., Якобишвили Я.И. Гнойно-некротические осложнения синдрома диабетической стопы и их отражение в МКБ-10 и стандартах страховой медицины // Хирургия. – 2007. - №1. – С. – 49-54.
4. Будашеев В.П., Григорьев Е.Г., Лепехова С.А., Жигаев Г.Ф.. Микробный пейзаж раны у больных сахарным диабетом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. - №4. Часть 2. – С. 16-21.

5. Касимов У.К. Дифференцированный подход к лечению больных с гнойно-некротическими поражениями мягких тканей на фоне сахарного диабета // *Ўзбекистон хирургияси.* – 2011. - №4. С.-22-30.

6. Касимов У.К., Бабаджанов Б.Д., Пулатов У.И., Парманов С.А. Причины не удовлетворительных результатов лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на фоне сахарного диабета// *Ўзбекистон тиббиёт журнали.* – 2012. - №2. –С. 19-21.

7. Кульчиев А.А., Морозов А.А., Сланов А.Б. Гнойно-инфекционные заболевания при сахарным диабетом//*Амбулаторная хирургия.* – 2010. - №1. – С. – 71-74.

8. Нарчаев Ж.А., Рахманов Р.К., Каюмов Т.Х. Лечение гнойных осложнений после высоких ампутаций нижней конечности у больных сахарным диабетом//*Ошибки и опасности в хирургии.* – 2002. №2. С.- 90-91.

9. Павлов Ю.И. Анализ основных причин низкой эффективности оказания помощи при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы// *Вопросов общей и частной хирургии.* – 2007. - №5. – С. – 28-31.

10. Павлов Ю.И. Влияние медико-социальной характеристики пациентов на организации помощи пожилым с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы// *Клиническая геронтология.*- 2005. - №7.- С. 67-71.

11. Пашина С.Н., Крайнова Л.Е. Микрофлора ран и антибактериальная терапия при различных формах синдрома диабетической стопы. // *Диабетическая стопа: хирургия, терапия, реабилитация* 2015. - С. 45.

12. Суковатых Б.С., Панкрушева Т.А., Абрамова С.А. Оптимизация лечения гнойных ран у больных с синдромом диабетической стопы // *Вопросы общей и частной хирургии.* – 2014. - №3. – С. 28-32.

13. Файл Т. Диагностика и антимикробная терапия инфекций кожи и мягких тканей // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* -2013. Т. 5. - №2. - С. 119-125.

14. Шляпников С.А., Насер Н. Хирургические инфекции мягких тканей -проблема адекватной антибиотикотерапии. // *Антибиотики и химиотерапия.* 2013. - №5. - С. 32-38.

15. Apelqvist J., Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? // *Diabetes Metab Res Rev.* 2014. - №16. - P. 75-83.

16. Armstrong D.G. The 10-g monofilament: the diagnostic divining rod for the diabetic foot? // *Diabetes Care.* 2013. - №23. - P.887.

17. Armstrong D.G., Lavery L.A., Abu-Rumman P., et al. Outcomes of sub-atmospheric pressure dressing therapy on* wounds of the diabetic foot // *Ostomy Wound Manage.* 2012. - №48. - P.64-68.

18. Dinh T.L., Veves A. // *Treatment of diabetic ulcers // dermatol. Ther.* 2016. №6. P. 348-355.

19. Kruse I., Edelman S. // *Evaluation and treatment of diabetic foot ulcers // clinical diabetes.* 2006. Vol. 24, №2. P. 91-93.

20. Lipsky B. A. Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections // *BMJ.* -2015.- №1.-P.33-34.

21. Londahl M., Katsman P., Nilsson A., Hamarlund C. // *Diabetic care.* - 2015. - №5.– P. 998-1003.

22. Loredó R.A., García G., Chhaya S. // Clin. Pediatr. Med. Surg. – 2014. - №3. – P. 397-424.
23. Oyibo S.O., Jude E.B., Tarawneh I., Nguyen H.C., Harkless L.B., Boulton A.J. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the University of Texas wound classification systems // Diabetes Care. — 2011. №24. - P.84-88.
24. Tennvall G.R. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus // Pharmacoeconomics. 2010. - №18: 225-238.
25. Urbancic-Rovan V., Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers // Diabet Med. 2015. - №17. - P.814-815.
26. Urbancic-Rovan V., Gubina M. Diabetic foot ulcers // Diabet Med. 2015. -№47.- P.1014-1016.
27. Van Damme H., Rorive M., Martens De Noorthout B.M., Quaniers J., Scheen A., Limet R. Amputations in diabetic patients: a plea for foot-sparing surgery // Acta Chir Belg. 2011. - №101. - P.123-129.
28. Viswanathan V. The diabetic foot: perspectives from Chennai, South India // Int J Low Extrem Wounds. 2010. - №6. - P.34-36.
29. Viswanathan V., Jasmine J.J., Snehalatha C., Ramachandran A. Prevalence of pathogens in diabetic foot infection in South Indian type 2 diabetic patients // J Assoc Physicians India. 2012. - №50. - P. 1013-1016.

РЕЗЮМЕ

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Ёдгорова Н.Т., Махмудов С.С., Шокодилов Р.Р.

Ташкенская Медицинская Академия

В данной статье представлены литературные обзоры последних 10 лет о встречаемости, этиологии, патогенезе, диагностике, лечении гнойно-воспалительных поражений мягких тканей у больных сахарным диабетом. В результате гнойно-воспалительных поражений мягких тканей число ампутации конечностей возрастают. В течении года 1 млн. больных с данным заражением (ранением) осуждены на инвалидности. Причина этого: с одной стороны патогенез заболевания сахарным диабетом, с другой стороны гнойные очаги и некрото-деструктивные изменения кожи и мягких тканей вызванные с факультативными аэробами и анаэробными бактериями.

SUMMARY

WOUND MICROFLORA OF INFLAMMATORY ON SKIN LESIONS IN DIABETIC PATIENTS.

N.T.Yodgorova, S.S. Mahmudov, R.R. Shokodirov

Tashkent Medical Academy

This article presents literature reviews about occurrence, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment of inflammatory soft tissue lesions in diabetic patients in the 10 recent years. As a result of inflammatory soft tissue lesions number of amputation is increases. During the year, 1 million patients with this lesion (wound) were sentenced to disability. The reason for this: on the one hand the pathogenesis of diabetes, on the other hand purulent lesions and necrosis-destructive changes of the skin and soft tissue caused by a facultative aerobic and anaerobic bacteria.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕЧЕНИЮ КАК ФАКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Захидова Н.А., Сайитов Б.Ш.
НИИЭМИЗ МЗ РУз, ТМА, г. Ташкент

Ключевые слова: ВИЧ, антиретровирусная терапия, приверженность лечению, факторы.

С появлением в 1996г. высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) резко сократилась смертность от СПИДа, увеличилась средняя продолжительность и качество жизни лиц, инфицированных ВИЧ. Однако, уже к тому времени было известно, что ВИЧ обладает высокой изменчивостью и как следствие очень быстро становится устойчивым к назначаемым противовирусным средствам [1].

Так, выяснилось, что как монотерапия, так и лечение ВИЧ-инфекции двумя противовирусными препаратами сравнительно малоэффективны, в течение короткого времени препараты теряли свое действие. А применение комбинации из трех противовирусных средств хотя и приводит к подавлению репликации вируса, но требует постоянного поддержания уровня препаратов в крови [2].

По данным исследований, проведенных группой под руководством D. Havlir и соавт., даже после 5 лет успешного лечения тремя противовирусными препаратами в крови сохраняется минимальное (от 3 до 23 копий/мл) количество вируса, что позволяет ВИЧ, в случае снижения концентрации хотя бы одного препарата из трех, быстро размножиться и достигнуть высоких концентраций в крови [3]. Учитывая же принцип естественного отбора, скорость репликации вируса и его исходно высокую гетерогенность, становится понятно, что даже непродолжительное снижение уровня препаратов в крови ниже минимальной подавляющей концентрации приводит к селекции устойчивых квазивидов вируса. Поэтому регулярные пропуски дозировок антиретровирусных препаратов (АРВП) приводят к полному замещению так называемого дикого штамма ВИЧ на резистентный [2].

Резистентный штамм не только размножается в CD4-клетках, но и может сохраняться в неактивном состоянии в Т-клетках памяти на протяжении всей жизни человека. Это приводит к тому, что резистентность развивается по принципу «раз и навсегда», т.е. те препараты, к которым штамм вируса стал устойчивым, едва ли когда-либо будут снова эффективны у того же больного. И даже, в случае полной отмены (АРВТ), когда через некоторое время в крови больного снова циркулирует дикий, чувствительный ко всем препаратам штамм ВИЧ, повторное назначение прежнего режима приводит к тому, что вслед за подавлением дикого штамма резистентный вирус выходит из места хранения и скоро становится преобладающей популяцией в крови больного [9].

Для достижения устойчивого терапевтического результата ВИЧ-инфицированным пациентам необходимо регулярно и длительное время (пожизненно) принимать большое количество лекарств, соблюдая при этом строго регламентированные предписания.

Проблемы, возникающие в подобной ситуации, в зарубежной литературе рассматриваются с точки зрения так называемой приверженности лечению (ПЛ). Термин «Приверженность лечению» определяет степень способности пациента участвовать в лечении (в том числе и выборе метода лечения, определения времени начала и окончания

лечения и т.п.), подчеркивая при этом первостепенную активность самого пациента в этом процессе. В количественном отношении ПЛ определяют как соотношение принятых пациентом дозировок к назначенным, выражая ее в процентах. При большинстве хронических заболеваний достижение 80% приверженности считается хорошим результатом.

Однако результаты исследований некоторых зарубежных ученых показали, что при ВИЧ-инфекции такая «хорошая приверженность» приводит в конечном итоге к развитию резистентности и неэффективности терапии [4]. Повышение же приверженности на 10% приводит к снижению риска прогрессирования заболевания на 20 %, а ее 10% снижение увеличивает риск прогрессирования на 16%. Результаты исследований D. Paterson и соавторов показали, что снижение вирусной нагрузки до неопределяемой было достигнуто в 78% случаях у пациентов с приверженностью 95% и более. Снижение ПЛ до 90% выражалось в том, что успешное подавление репликации вируса произошло только у 45% пациентов. В пересчете на применяемые в настоящее время режимы с приемом препаратов 2 раза в день приверженность 95% означает, что пациент может пропустить 3 дозировки препарата в месяц [16].

Кроме вреда для самого пациента, резистентность ВИЧ имеет большое значение для общества в целом. Высокие уровни распространенности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией на фоне низкой ПЛ способствует распространению в обществе устойчивых штаммов ВИЧ [9].

В связи с этим в последнее время во всем мире возрос интерес изучению факторов влияющих на ПЛ при ВИЧ.

Бикмухамедов Д.А. и соавт. рекомендуют распределить факторы, влияющие на ПЛ, на 3 группы: 1) факторы, связанные с препаратами и режимом лечения; 2) факторы, связанные с внешними для пациента условиями; 3) факторы, связанные с пациентом, его образом жизни, личностными и поведенческими особенностями.

По мнению ряда авторов, одним из факторов, связанным с режимом лечения, влияющим на приверженность, является кратность приема лекарств [10,9,6]. Так, результаты исследований V.Silveira и соавт. показали, что в группе больных с приемом лекарств 2 раза в день ПЛ составляла 62,3%, тогда как этот показатель в группе пациентов с режимом приема 3 или 4 раза в день составил только 45,6%. В этом же исследовании было выявлено, что необходимость препарата на голодный желудок также значительно снижает ПЛ. Но в то же время такое условие, как прием препарата во время еды или после еды, существенно не влияет на ПЛ [6].

Так же одним из важных моментов влияющих на ПЛ является проблема развитие побочных эффектов АРВП, как ранних, так и отсроченных, ставящие под угрозу долгосрочные цели АРВТ [19,20]. Так, при наличии в процессе лечения побочных эффектов препаратов схемы ВААРТ ПЛ пациентов был ниже на 22,3% (35,3%), чем при их отсутствии (57,6%) [11].

В настоящее время предпочтение отдают схемам антиретровирусной терапии с приемом препаратов один или два раза в сутки, отсутствием или минимальным предписаниями по диете и приему жидкости и наименьшим спектром нежелательных реакций, поскольку эти условия необходимы для наиболее полноценного соблюдения пациентом предписаний врача, т.е. максимальной приверженности лечению [10].

Кроме факторов, связанных с режимом лечения, существенное влияние на ПЛ оказывают социальное окружение пациента, взаимоотношение пациента с врачом.

По результатам исследований Бикмухаметова Д.А среди прочих факторов, потенциально оказывающих влияние на приверженность, статистически достоверные корреляции с уровнем комплаентности были выявлены для таких факторов как «поддержка в окружении» и консультация «равного консультанта». Равный консультант помогает пациентам преодолеть страх и сомнения относительно лечения, улучшает отношения между врачом и пациентом [9].

По результатам исследований Эйдемиллер Э.Г и соавт. ПЛ ВИЧ-инфицированных детей во многом определяли родители пациента. Большинство ВИЧ-положительных родителей, приверженных к своей терапии, ответственно относились и к соблюдению режима лечения детей [12].

Роль медицинских работников в формировании ПЛ у ВИЧ-инфицированных пациентов значительна. Важно чтоб медицинский работник имел четкое представление о том, что такое приверженность лечению ВИЧ-инфицированных пациентов, когда следует начинать работу по ее формированию, какие существуют риски нарушения пациентами режима лечения.

Результаты опроса проведенного Беляевой В.В. и соавт. среди врачей свидетельствует об отсутствии упрощенного понимания приверженности в контексте ВИЧ-инфекции у специалистов, принявших участие в опросе. По данным тех же авторов анкетирование 20 медицинских работников, проведенного в рамках тренинга «Коммуникации и консультирование в профилактике, медицинской помощи и лечения ВИЧ-инфекции» (31 марта -3 апреля 2014г. в г. Бишкек), показал, что 55% опрошенных обнаружили базовое понимание приверженности как результат, 35% - как поведение человека и 10% - как процесс [13].

Однако, по мнению большинства авторов, все же основополагающим, определяющим ПЛ звеном остается сам пациент, его личностные особенности.

Так, частой причиной низкой ПЛ ВИЧ-инфицированных является нарушения в психосоматическом состоянии больных. Среди развивающихся психических расстройств у ВИЧ-инфицированных выделяют психические расстройства, связанные с реакцией личности на факт заболевания СПИДом и психические расстройства в результате органического поражения головного мозга [14].

Результаты исследований Мурывановой Н.Н. и соавт. Проведенных на 306 больных показали наличие депрессивного и тревожного синдрома у значительного числа обследуемых ВИЧ-инфицированных. При сравнительном анализе разных возрастных и половых групп ВИЧ-инфицированных пациентов установили, что тревоге и депрессии больше подвержены женщины в возрастной группе 20–29 лет [15]. По результатам других исследований проведенных в Испании [7], выявлено, что пациенты, набравшие по шкале Бека более 14 баллов (умеренная депрессия или выраженные симптомы), с вероятностью 1,79 имеют меньше 90% приверженности АРВТ, чем лица без признаков депрессии в момент обследования.

По мнению Макаровой М.В. пожилые люди более привержены к АРВТ, строго соблюдают все предписания врача [15].

Не однозначным фактором влияющим на ПЛ является образование пациента. Так, по результатам исследования Ростовской Н.Б. и соавт. ПЛ к АРВТ выше у пациентов с высшим

образованием, чем у пациентов без высшего образования [18]. Однако имеются данные о том, что корреляция между ПЛ и образованием пациента нет [9].

Одной из основных и актуальных проблем для многих ВИЧ-инфицированных пациентов является наркотическая и алкогольная зависимость. Потребление инъекционных наркотиков (ПИН), являясь одним из эффективных путей передачи ВИЧ-инфекции, влечет за собой целый комплекс проблем, одна из которых – снижение ПЛ [8]. Так, по данным Байжанова А.К. и соавт. Нарушения режимов ВААРТ были выше (23%) среди ПИН чем не употребляющих инъекционные наркотики (17,4%) [17].

Так же одной из актуальных проблем не эффективности ВААРТ является позднее обращение пациентов за лечением или оттягивания момента начало ВААРТ.

Сложность в лечении вновь выявленных пациентов на поздних стадиях заболевания заключается в том, что у них выявляется высокая вирусная нагрузка (уровень копий РНК ВИЧ-1 > 100 тыс.) и снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов в крови < 200 клеток/мм³. На поздних клинических стадиях ВИЧ- инфекции достижение высокой клинической эффективности от терапии, которая определяется снижением уровня вирусной нагрузки до неопределяемого уровня (менее 500 копий), требует длительного времени и строгого соблюдения режима терапии.

Таким образом, низкая ПЛ и неэффективность терапии влечет за собой ряд клинических и экономических последствий. Приверженность пациента АРВТ зависит от множества факторов, которые должны учитываться в процессе лечения ВИЧ-инфицированных. Разработка подходов по повышению ПЛ ВИЧ –инфицированных поможет повысить эффективность АРВТ и тем самым предупредит развитие резистентности ВИЧ к препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богословская Е.В., Шипулин Г.А. и др. Распространенность первичной резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов в Москве и Московской области. //Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2007- №6-С.39-42
2. Мошкович Г.Ф., Минаева С.В. и др. Эффективность антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2010- №3-С.31-36
3. Havlir D.V., Strain M.C. et al. //J.Virol. – 2003 – Vol.77,#20. –P. 1763-1769
4. Wodarz D., Nowak M.A. //Proc.Natl. Acad.Sci.USA.-2000-Vol. 97, N15-P.8193-8195
5. Paterson D.L., Swindells S. et al. //Ann. Intern. Med. -2000.-vol.1333.N1 –P.21-30
6. Silveira V.L., Drachler M. de L. et al. //Braz.J. Infect.Dis.-2003.-Vol.7,N3 –P.194-201
7. Gordillo V. et al. //AIDS.-1999-Vol.13,N13-P.1763-1769
8. Бикмухаметов Д.А., Анохин В.А. и др. Антиретровирусная терапия: вопросы приверженности. //Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2007- №2-С.55-60
9. Бикмухаметов Д.А. Влияние индивидуальных особенностей ВИЧ-инфицированного пациента на приверженность антиретровирусной терапии. Автореф. Дисс.... Канд. Мед.наук.-2007.-Казань.
10. Кравченко А.И. Упрощение схем ВААРТ – путь повышения эффективности и безопасности лечения. //Фарматека. -2006.-№16 –С.1-4
11. Коннов В.В., Юрин О.Г. Случай развития лактатацидоза на фоне антиретровирусной терапии у больного ВИЧ-инфекцией. //Эпидемиология и инфекционные болезни. -2010- №3-С.54-56

12. Эйдемиллер Э.Г., Александрова Н.В., Городнова М.Ю. Психолого-психопатологический статус детей с ВИЧ-инфекцией (в связи с задачами комплайенса и психотерапии). //Российский психиатрический журнал. -2015-№1-С.70-74
13. Беляева В.В., Коннов В.В., Козырина Н.В. Базовые определения процесса формирования приверженности лечению ВИЧ-инфекции: результаты опросов специалистов и пациентов.//Инфекционные болезни.- 2014-№2-Т.2 – С.83-89
14. Очиллов У.У. Особенности психических расстройств и приверженность лечению у ВИЧ-инфицированных потребителей ПАВ.//NEUROLOGIYA-2015-1(61)-С.43-46
15. Макарова М.В. Подходы к антиретровирусной терапии у пожилых.//Клиническая геронтология.-2001-№8 –С.92
16. Мурыванова Н.Н., Горбунов В.И. и др. Психологические особенности ВИЧ-инфицированных больных.// ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ-2015-Т.7-№2 –С.70-74
17. Байжанов А.К., Кучкарова Н.М. Приверженность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) среди ВИЧ-инфицированных. Материалы IXРеспубликанского съезда эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана. С.33-34
18. Ростова Н.Б., Иванова Э.С., Иванова Ю.Н. Медико-социальная характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших антиретровирусную терапию.//Клиническая медицина.-2015-Т.93-№3-С.52-56
19. Канестри В.Г., Кравченко А.В. и др. Влияние антиретровирусной терапии на липидный обмен. // Инфекционные болезни.- 2009-№3-Т.7 – С.25-29
20. Канестри В.Г., Кравченко А.В. и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006-№6-С.31-34.

РЕЗЮМЕ

Эффективность антиретровирусной терапии во многом зависит от приверженности больного лечению. На ПЛ влияют различные факторы, которые нужно учитывать в процессе лечения ВИЧ-инфицированных. Разработка подходов по повышению ПЛ способствует повышению эффективности АРВТ и предупреждают развитие резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам.

SUMMARY

The efficacy of antiretroviral therapy (ART) directly depends on adherence of patients to the antiretroviral medication regimen. To adherence to the antiretroviral medication regimen is influenced by different factors, which should be taken into consideration in the process of treating HIV-infected patients. Establishing approaches for increase adherence to the antiretroviral medication regimen will be able to boost the efficacy of antiretroviral therapy and prevent developing of resistant viral strains to ART.

УДК: 616.392-008.63-085.242.4:547.932

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ HELICOBACTER PYLORI К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Каримов М.М., Собирова Г.Н., Исмаилова Ж.А., Саатов З.З.

**АО “Республиканского специализированного научно –практического медицинского
центра терапии и медицинской реабилитации”**

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, *Helicobacter pylori*, кларитромицин, метронидазол

В последнее время во всем мире большое внимание стало уделяться проблеме антибиотикорезистентности (АБР). Отмечается негативная тенденция к росту антибиотикорезистентных штаммов *Helicobacter pylori* (НР) [1]. Если в конце 1980-х гг. были описаны лишь единичные случаи выявления резистентных штаммов, то к настоящему времени эта проблема приобрела более массовый и значимый характер. Первые случаи резистентности, зафиксированные в мире, относились к препаратам нитроимидазолового ряда. При этом в настоящее время спектр резистентности НРохватывает фактически все антибактериальные препараты, используемые в целях эрадикации микроорганизма [2].

Появление и распространение приобретенной резистентности составляет основную клиническую проблему, поскольку ее наличие у конкретной бактерии – возбудителя болезни, невозможно прогнозировать. Существует два принципиальных генетических механизма формирования АБР. Приобретение новых для бактерии генов детерминант резистентности. Чаще всего новые для бактерий детерминанты резистентности приобретаются с подвижными генетическими элементами – плазмидами и транспозонами. Обычно с подвижными элементами передаются гены ферментов, инактивирующих антибиотики. Однако известны случаи, когда в состав подвижных элементов входят кластеры структурных и регуляторных генов, кодирующих метаболические пути синтеза модифицированных мишеней действия АБП. Считается, что на предшествующих этапах эволюции эти детерминанты были перенесены на подвижные генетические элементы с хромосом бактерий – первичных хозяев. Для ряда детерминант резистентности, локализованных на подвижных генетических элементах, первичные хозяева известны, однако для многих детерминант подобная информация отсутствует [3].

В основе механизмов формирования резистентности НР к антибактериальным препаратам лежат преимущественно точечные мутации, обуславливающие альтерацию механизмов действия антибиотиков. При этом спектр мутаций отличается крайней гетерогенностью, что определяется различными точками приложения (мишенями) антибактериальных средств, используемых в схемах эрадикационной терапии (ЭТ) [4, 5].

Согласно систематическому обзору DeFrancesco и соавт. (2010) в общемировой популяции отмечаются следующие показатели резистентности *H. pylori* к основным антибиотикам, применяемым в схемах ЭТ:

- кларитромицин – 17,2% (95% ДИ: 16,5–17,9),
- метронидазол – 26,7% (95% ДИ: 25,2–28,1),
- амоксициллин – 11,2% (95% ДИ: 9,6–12,7),
- левофлоксацин – 16,2% (95% ДИ: 14,4–18),
- тетрациклин – 5,9% (95% ДИ: 4,7–7,1),
- рифабутин – 1,4% (95% ДИ: 0,81–9),
- полирезистентность – 9,6% (95% ДИ: 8,5–10,7) [6].

Показатели распространенности резистентных штаммов НР варьируют в различных географических зонах в широких пределах, коррелируя с общей частотой применения антибиотиков в популяции [7]. Ярким отражением этой картины является Япония, где рост применения кларитромицина в период с 1993 по 2000 г. пропорционален росту резистентности к этому антибиотику [8]. Кроме того, следует упомянуть, что в

современной Европе за последние десятилетия потоки миграции населения внесли свои изменения в общей карте АБР как внутри страны, так и в отдельных городах [9].

Общеизвестно, что резистентность к кларитромицину является наиболее важным фактором неудач в лечении НР инфекции. Несколько исследований подтверждает рост частоты штаммов устойчивых к этому антибиотику во всем мире за последние несколько лет. Это широкое распространение появления кларитромицин – резистентных НР штаммов, способствующих не только уменьшению до 70% эффективности существующих схем лечения, но и также появлению резистентных штаммов у альтернативных антибиотиков, таких как фторхинолоны, тетрациклины или рифамицины. Наиболее высокие показатели резистентности к кларитромицину были отмечены в США, Европе, особенно Южной Европы, и других развитых странах по сравнению с развивающимися странами. Резистентность к кларитромицину колеблется от 10-15% в США [10], 1.0-11% в странах Северной Европы [11] и между 17-37.6% в Южной Европе и Франции [12]. Даже в северных европейских странах, где показатели были традиционно низкие, в последние годы отмечается рост [13].

В развитых странах, АБР зачастую выше у детей, чем у взрослых, что обусловлено широким использованием макролидов для лечения инфекций верхних дыхательных путей в педиатрии [14].

Помимо возраста пациентов и географического региона, другим фактором риска развития кларитромицин – резистентности является женский пол и *status morbi*. Было отмечено, что резистентность чаще встречается у язвенных, чем неязвенных штаммов, что связано с их высоким вирулентным профилем, в результате чего происходит более тесный контакт с клетками желудка и, следовательно, большая доступность для антибиотиков. С другой стороны, не исключено, что «неязвенные» пациенты – большие потребители антибиотиков. Тем не менее, основным фактором риска является предыдущее применение макролидов [15].

Что касается метронидазола, большинство опубликованных данных показывают, что резистентность к нему очень высока в Африке (80-100%), Азии (50-95%), за исключением Японии, где она встречается сравнительно редко (9 -12%) [16] и Южной Америке (\approx 50%) [17]. В Европе и США, резистентность к метронидазолу варьирует от 20 до 40% [18]. Основным фактором риска резистентности к метронидазолу является предыдущее использование нитроимидозолов для лечения паразитарных заболеваний в тропических странах и для гинекологических инфекций в развитых странах [19].

Резистентность НР к фторхинолонам является новым отягчающим обстоятельством, влияющим на уровень эрадикации хеликобактерной инфекции. В целом, резистентность к ципрофлоксацину/левофлоксацину выше в Европе (24,1%), чем в Азии (11,6%) и почти отсутствует в Африке. Устойчивость к фторхинолонам также связана с широким использованием препарата в последние десятилетия в развитых странах. Изучение фторхинолон-резистентных штаммов также требует особого внимания, в случаях применения терапии второй линии инфекции НР [20].

На сегодняшний день в мире не было идентифицировано роста резистентности НР к амоксициллину, что оставляет его наиболее важным элементом в схемах ЭТ. Так, в Европе уровень резистентности НР к амоксициллину держится на стабильно низком уровне и не превышает 1% (0,5%, 95% ДИ: 0,06–1,06%). Контрастируя с данными европейской популяции, в ряде стран Африки и Азии были выявлены более высокие

цифры резистентности к амоксициллину, в частности в Камеруне – 85,6% (95% ДИ: 76,9–91,5) и в Тайване – 36,1% (95% ДИ: 27,9–44,2). Основной причиной резистентности НР к амоксициллину являются мутации в гене *pbp1A*, кодирующем пенициллин-связывающий белок 1А (PBP1), ответственный за катализацию терминальной стадии образования пептидогликана клеточной стенки бактерий. Наиболее часто с амоксициллиновой резистентностью ассоциированы три вариации замены аминокислот (Ser414 на Arg, Thr556 на Ser и Asn562 на Tug) в структуре белка. Также описаны точечные мутации генов, кодирующих других представителей семейства пенициллин-связывающих белков (PBP2, PBP3 и PBP4), однако их роль в развитии резистентности к амоксициллину рассматривается как аддитивная. Кроме того, определенную роль в формировании резистентности НР к амоксициллину могут играть механизмы, задействованные в снижении проницаемости мембраны микроорганизма. Последнюю биологическую характеристику связывают с альтерацией функций белков наружной мембраны НР, кодируемых генами *hopВ* и *hopС* [21].

В исследованиях, проведенных сотрудниками АО “РСНПМЦТ и МР” для определения резистентности НР к кларитромицину на биоптатах из слизистой оболочки желудка выявлен ген 23S. В 4 образцах из 30 (13, 3%) определено наличие в кодирующем гене мутации A2142G/C. В 30 образцах не было обнаружено 23S рРНК кодирующего гена в мутации A2143G. Таким образом, проведенные исследования показали, что у жителей Узбекистана с НР ассоциированной патологией желудочно-кишечного тракта частота резистентных к кларитромицину штаммов НР составляет 13, 3%, что ниже критического 15% порога, когда использование терапии первой линии эрадикации нецелесообразно.

Быстрое распространение разнообразных механизмов резистентности ставит перед клинической медициной серьезные вопросы. На сегодняшний день для оптимизации антибактериальной терапии совершенно недостаточно оценить уровень АБР микроорганизма – возбудителя инфекции фенотипическими методами. При сходных фенотипах, но различных механизмах устойчивости, клиническая эффективность антибактериальных препаратов может существенно различаться. Для формирования стратегии антибактериальной терапии на национальном и региональном уровнях необходима также информация о динамике распространения отдельных механизмов резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Francesco V., Ierardi E., Hassan C., Zullo A. Helicobacter pylori therapy: Present and future. //World J GastrointestPharmacolTher. 2012; 3(4):68-73.
2. Georgopoulos S.D., Papastergiou V., Karatapanis S. Helicobacter pylori eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: A paradigm shift to improved efficacy//Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 757-926.
3. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам./Сидоренко С.В., Тишков В.И.//Успехи биологической химии, т. 44, 2004, с. 263—306.
4. Wu W., Yang Y., Sun G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori Eradication//Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012:723-783.
5. Francesco V.D., Zullo A., Hassan C., et al. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance: An updated appraisal. //World J GastrointestPathophysiol. 2011;2(3):35-41.

6. De Francesco V., Giorgio F., Hassan C., et al. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review// J Gastrointestin Liver Dis. 2010; 19(4): 409-414.
7. Megraud F. Antimicrobial Resistance and Approaches to Treatment. In: Sutton P, Mitchell H, M., editors. Helicobacter pylori in the 21st Century. Wallingford, UK: CABI; 2010.
8. Perez Aldana L., Kato M., Nakagawa S., et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary Helicobacter pylori resistance// Helicobacter 2002; 7: 306-309.
9. Elviss N.C., Owen R.J., Breathnach A., et al. Helicobacter pylori antibiotic-resistance patterns and risk factors in adult dyspeptic patients from ethnic diverse populations in central and south London during 2000.// J Med Microbiol 2005; 4: 567-74.
10. Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, Song Q, Swerdlow D, Friedman C, et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among Helicobacter pylori-infected persons, United States//Emerg Infect Dis 2004;10:1088-1094.
11. Petersen AM, Gjode P, Vinge OD, Jensen S, Kroghfelt KA. Helicobacter pylori antimicrobial resistance and risk factors in Denmark 1998-2004: no need for concern? //Helicobacter 2006;11:210-211.
12. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French Helicobacter pylori isolates// Helicobacter 2010;15:21-27.
13. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2010// Helicobacter 2010;15 Suppl 1:46-52.
14. Koletzko S, Richy F, Bontems P, Crone J, Kalach N, Monteiro ML, et al. Prospective multicentre study on antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains obtained from children living in Europe// Gut 2006;55:1711-1716.
15. Glupczynski Y, Megraud F, Lopez-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in Helicobacter pylori//Eur J ClinMicrobiol Infect Dis 2001;20:820-823.
16. Kato M, Yamaoka Y, Kim JJ, Reddy R, Asaka M, Kashima K, et al. Regional differences in metronidazole resistance and increasing clarithromycin resistance among Helicobacter pylori isolates from Japan//Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2214-2216.
17. Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary Helicobacter pylori resistance to antibacterial agents// Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8:59-70.
18. De F, V, Giorgio F, Hassan C, Manes G, Vannella L, Panella C, et al. Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review// J Gastrointestin Liver Dis 2010;19:409-414.
19. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing//Gut 2004;53:1374-1384.
20. Filipa F, Vale, MónicaRoxo Rosa, MónicaOleastro. Helicobacter pylori resistance to antibiotics// Formatex.-2011. P. 745-756
21. [Маев И.В.](#), [Кучерявый Ю.А.](#), [Андреев Д. Н.](#) Антибиотикорезистентность Helicobacter pylori: от клинического значения до молекулярных механизмов//<http://www.lvrach.ru/2014/02/15435893/>

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ HELICOBACTER PYLORI К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

В статье представлен обзор молекулярно-генетических исследований формирования резистентности хеликобактерпилори к антибактериальным препаратам.

Показано, что при сходных фенотипах, но при различных механизмах устойчивости, клиническая эффективность антибактериальных препаратов может существенно различаться. Подчеркнуто, что для формирования стратегии антибактериальной терапии на национальном и региональном уровнях необходима также информация о динамике распространения отдельных механизмов резистентности.

ХУЛОСА

HELICOBACTER PYLORI НИНГ АНТИБИОБАКТЕРИАЛ ПРЕПАРАТЛАРГА ЧИДАМЛИЛИГИНИНГ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ

Мақола хеликобакте пилорининг антибактериал препаратларга резистентлигини хосил бўлишига боғлиқ бўлган молекуляр ва генетик текширишларга бағишланган. Кўрсатилишича, ўхшаш фенотипларда, лекин турли антибиотикларга чидамлик механизларида антибиотикларнинг самардорлиги хар хил бўлиши мумкин. Алохида кўрсатилишича, миллий ва регионал босқичда антибитикотерапиянинг стратегиясини тузиша резистентликнинг турли механизмлари динамикаси хақида маълумотлар керак бўлади.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF HELICOBACTER PYLORI RESISTANCE TO ANTIBACTERIAL DRUGS

A review of molecular genetic studies of the formation of the resistance helicobacter pylori to antibacterial drugs were presented in the article. It is shown that in patients with similar phenotypes but different mechanisms of resistance, clinical efficacy of antimicrobial drugs can vary considerably. It is marked that we need the information about the dynamics of resistance mechanisms that for formation of the strategy of antibiotic therapy at the national and regional levels.

УДК:616.935, 616.34-002.1

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОБИОТИКА С ВЫСОКОЙ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ, ВЫЗВАННЫМ РЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ

Касымов И.А., Рахматуллаева Ш.А., Бектимирова А.А.
Ташкентский педиатрический медицинский институт

Ключевые слова: сальмонеллезы, *S. Typhi*, микробиоценоз, *Bifidobacterium bifidum*, пробиотик.

По мнению многих исследователей, борьба с сальмонеллезами и их профилактика значительно осложнена факторами, которые, в первую очередь, связаны с биологическими свойствами бактерии [2,3]. Основные причины: широкая циркуляция многочисленных серовариантов сальмонелл в природе; полидетерминантность факторов патогенности возбудителей; полиэтиологичность заболевания и разнообразие путей внедрения в организм; необоснованно широкое применение антибактериальных средств и

как следствие – селекция и циркуляция штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [5].

К фактору, затрудняющему профилактику и лечение сальмонеллезов, прежде всего, следует отнести развитие лекарственной устойчивости у бактерий [7]. Человечество, как известно, переживает период массового применения антибиотиков в медицине, ветеринарии и растениеводстве [4,6]. То есть микроорганизмы практически живут в среде, содержащей антибиотики, которые становятся селективным фактором. Создаются условия для отбора устойчивых мутантов, которые получают селективные преимущества. Среди разных штаммов сальмонелл довольно часто выделяются устойчивые ко многим препаратам (до 10 и более), причем, устойчивость сальмонелл выделенных от больных людей и животных намного выше, чем выделенных из внешней среды [8,8].

Проблема резистентности сальмонелл обострилась в 1972 году, когда во многих регионах мира были зарегистрированы вспышки инфекции, вызванные штаммами *S. typhi*, устойчивыми к хлорамфениколу, сульфаниламидам, тетрациклинам и стрептомицину, тогда как ампициллин и ко-тримоксазол сохраняли активность. Через два десятилетия большинство выделяемых штаммов оказывалось устойчивыми и к этим антимикробным препаратам, и выделение множественноустойчивых *S. typhi* стало повсеместным явлением [1].

Вопросы терапии сальмонеллезной инфекции также нельзя считать окончательно решёнными. Прежде всего, возникает вопрос о возможности применения при сальмонеллезе антибиотиков в условиях выраженного дисбактериоза кишечника. Как известно, при терапии сальмонеллезной инфекции у и взрослых, большинство клиницистов рекомендуют отказаться от антибиотикотерапии [1].

В связи с этим постоянно ведутся исследования, направленные на возможность включения в схемы лечения больных с легкими и среднетяжелыми формами ОКИ альтернативных препаратов с антимикробным действием. Достаточно эффективным, по данным современной литературы, является включение пробиотических препаратов с высокой антагонистической активностью. Бифидумбактерин является представителем класса препаратов-пробиотиков. Он представляет собой клетки бифидобактерий штамма *Bifidobacterium bifidum*. Как все биологические препараты, бифидумбактерин предназначен для коррекции нарушений микробиоценоза, возникающих при различных заболеваниях с поражением желудочно-кишечного тракта.

Целью работы явилось сравнительное изучение эффективности бифидумбактерина в комплексном лечении больных с сальмонеллезными инфекциями средней тяжести, вызванным резистентными штаммами.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 52 больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ), в том числе 30 — сальмонеллезом (гастроинтестинальная форма), 22 - острой дизентерией и 11 пациента с хроническими дисбиозными колитами. Всего – 63 пациента. Больные ОКИ были распределены по следующим группам: 35 (20-сальмонеллез, 15 – острая дизентерия) из них получали бифидумбактерин 17 (10-сальмонеллез, 7 – острая дизентерия) находилось на базисной терапии.

Сопутствующие хронические заболевания желудочно-кишечного тракта были выявлены у 41 пациента (78,9%) — хронический гастрит, хронический колит, хронический холецистит и др. Диагноз ставился на основании клинической картины и

лабораторных исследований. Бактериологическое подтверждение имело место у 32 больных ОКИ (61,5%), в остальных случаях диагноз был установлен серологически.

Согласно данным рутинных бактериологических исследований бактериологической лаборатории культуры, выделенные от больных и с объектов внешней среды, высокочувствительны к аминогликозидам (амикацину и гентамицину) - чувствительных штаммов 98-99%, к карбапенемам (имипенему) - 90%, цефалоспорином (цефтриаксону) - 67,8%; фторхинолонам (офлоксацину) - 75,8%; хинолонам (ципрофлоксацину) - 60,9%. Меньшую чувствительность сальмонеллы проявили к котримоксазолу (31,4%); хлорамфениколу - 36,8%. к препаратам пенициллинового ряда - ампициллину 43,6% и к ингибиторзащищенному препарату - амоксициллину/клавуланату 66,4%. Наиболее резистентны сальмонеллы к тетрациклину; доля чувствительных штаммов составила менее трети — 22,1%.

Тяжесть заболевания оценивали по степени интоксикации, выраженности диспептических явлений, частоте и длительности диарейного синдрома.

Для изучения особенностей изменения основных показателей воспалительной реакции, в периферической крови был изучен характер гемограмм, которые характеризовались в среднем: повышенным уровнем эозинофилов (17,5% 12-23%, $p < 0,05$), высокими значениями СОЭ (34 мм\час, интервал 30-38 мм\час, $p < 0,05$), HGB (135 г/л, интервал 124-145 г/л, $p < 0,05$) и нейтрофильным лейкоцитозом (67%, интервал 60-75%, $p < 0,05$).

Анализ показателей копрограмм свидетельствует о повышенном уровне нейтральных жиров (3+), регистрации большого количества слизи (3+), лейкоцитов (нейтрофильного характера - 35 клеток в поле зрения), эпителиоцитов (4 клетки в поле зрения) и эритроцитов (4 клетки в поле зрения).

Форма заболевания у всех больных отмечена как средней тяжести.

Лечение пробиотиками во всех группах проводилось на фоне базисной терапии, которая состояла из регидратационных средств (солевые растворы внутрь и парентерально), десенсибилизирующих препаратов (глюконат кальция) и витаминов. Пробиотики назначали внутрь через 30 мин. после еды по 5 доз 3 раза в день в течение 5—7 дней. При отсутствии эффекта больные продолжали принимать препарат для нормализации стула.

Эффективность терапии определяли сроками исчезновения интоксикации, прекращением болей в животе, диспептических явлений, нормализацией стула, а также показателями состояния микрофлоры кишечника (до и после лечения).

Микробиологические исследования фекалий у больных проводили перед началом лечения пробиотиками и через 7 дней после окончания лечения (на 10—14-й день болезни). Идентифицировали бифидобактерии, лактозонегативные эшерихии, в том числе гемолитические, условно-патогенные представители семейства Enterobacteriaceae, стафилококки, в том числе гемолитические, и грибы рода Candida.

Полученные результаты и обсуждение. Результаты клинической эффективности терапии бактериальными препаратами показало, что у больных сальмонеллезом при лечении бифидумбактерином быстрее уменьшались интоксикация и длительность лихорадки, исчезали боли в животе, нормализовался стул по сравнению с больными, получавшими базисную терапию. Соответственно: $4,2 \pm 1,03$, $2,8 \pm 0,89$, $2,9 \pm 1,24$, $5,0 \pm 0,62$ против $6,0 \pm 0,99$, $4,7 \pm 0,79$, $4,0 \pm 1,2$, $7,5 \pm 0,73$.

Практически у всех пациентов при поступлении в клинику, независимо от нозологической формы (сальмонеллез, дизентерия), выявлены те или иные нарушения содержания нормальной микрофлоры кишечника. В частности, было значительно снижено содержание как эшерихий, так и бифидобактерии. У 32-х больных (61,5%) при первичном посеве кала на флору был получен рост патогенных и условно-патогенных энтеробактерий, таких как *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Hafnia*, *Klebsiella*. Повторное исследование проводили на 10—14-й день болезни, в периоде реконвалесценции, после окончания лечения пробиотиками и базисной терапии.

У больных сальмонеллезом и дизентерией после проведения курса лечения базисными препаратами отмечено некоторое увеличение числа эшерихий и бифидобактерий. Содержание бифидобактерий при сальмонеллезе увеличилось у 10 больных (50% случаев) с полной нормализацией бифидофлоры в 39% и у 8 больных острой дизентерией (53,3% случаев) с нормализацией флоры в 31,3%.

У пациентов, получавших пробиотики, произошло более выраженное увеличение содержания бифидобактерий. Так, у 14 больных сальмонеллезом (70,0%), после лечения отмечается полная нормализация бифидофлоры в 74%, у больных с дизентерией в 86% случаев.

Применение бифидумбактерина способствовало нормализации содержания *E. coli* практически у всех больных сальмонеллезом (92%).

У больных острой дизентерией содержание *E. coli* было значительно снижено у 12 (80%), после лечения положительная динамика отмечена у всех этих больных с восстановлением до нормы у 60%.

Кроме того, на фоне лечения эубиотиками у больных ОКИ отмечено некоторое снижение условно-патогенной флоры, но выраженной разницы в опытной и контрольной группах не выявлено.

Помимо больных ОКИ под наблюдением находилось также 11 пациентов с хроническими дисбактериозными колитами, лечение которых бифидумбактерином проводилось амбулаторно.

Все больные имели в анамнезе различные хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта, а у 3 пациентов на этом фоне наблюдалось затяжное течение периода реконвалесценции после вирусного гепатита В и у 2-х больных был диагностирован постдизентерийный колит.

Указания на длительную дисфункцию кишечника имелось в анамнезе 84% больных. Клинический дисбактериоз проявился помимо дисфункции кишечника дискомфортом в животе, периодическим метеоризмом, болями в животе после погрешности в диете, диарейным синдромом либо запорами.

Бифидумбактерин назначали больным по 5 доз 3 раза в день через 30 мин после еды до получения клинического эффекта. Условно один курс лечения проводили 10 дней. Число курсов составляло от одного до трех.

После первого 10-дневного курса лечения клинический эффект был получен у 8 больных из 11 (72,7%). Содержание кокковой флоры уменьшалось, либо имела тенденцию к снижению клинических проявлений дисбактериоза.

После второго курса лечения число больных с положительной клинической динамикой дисбактериоза осталось почти таким же как в предыдущей группе (9 человек),

однако, полное клиническое выздоровление выявлено у 3. У 6 пациентов по-прежнему отмечалось лишь частичное улучшение и у 2-х больных лечение оказалось неэффективным.

После третьего десятидневного курса лечения у подавляющего числа больных отмечено на фоне значительного улучшения самочувствия исчезновение симптомов дисбактериоза.

Микробиологические исследования у пациентов проводились до терапии биопрепаратом, затем через 5—7 дней после окончания каждого 10-дневного курса—лечения. Идентификация микроорганизмов проводилась так же, как в группах больных с острым течением.

В работе использовалась микробиологическая классификация дисбиоза. Согласно данной классификации практически у всех больных до лечения был выявлен дисбактериоз 2—3-й степени, который характеризовался резким снижением или отсутствием E.Coli. У 6 больных обнаружены E.Coli с гемолитическими свойствами, у 5 больных получен рост условно-патогенных энтеробактерий (протей и др.), значительно изменялась кокковая флора (количество стафилококков у части больных составило 50—75%).

На фоне лечения бифидумбактерином после первого курса у 37% больных отмечено некоторое увеличение E.Coli и бифидобактерий, но оставалось практически неизменным содержание кокковой флоры и у 2-х больных продолжал выделяться протей.

После второго 10-дневного курса лечения положительная динамика в содержании микрофлоры обнаружена у 75% больных, с полной нормализацией микрофлоры у 40%, а после третьего курса лечения (30 дней) положительная динамика выявлена у 85% и нормализация микрофлоры отмечена у 63% (содержание кокковой флоры уменьшалось, либо имело тенденцию к снижению).

Включение в терапию больных хроническими дисбактериозными колитами бифидумбактерина значительно улучшало их состояние к концу месячного курса лечения. При этом более быстрое клиническое выздоровление отмечено у больных, дисбактериоз у которых был выявлен на фоне затяжного течения вирусного гепатита В, основные клинические проявления которого исчезали после второго курса лечения.

Нормализация микрофлоры наступала несколько позже клинического выздоровления, однако, явное улучшение состава микрофлоры было выявлено на 3 - 4-й неделе лечения бифидумбактерином.

Переносимость бифидумбактерина у всех больных была хорошей. На фоне терапии не отмечались усугубление симптомов основного заболевания: не было усиления болей в животе, нарастания интоксикации, учащения стула или аллергических реакций.

Выводы. Таким образом, изучение клинической эффективности бифидумбактерина у больных с острыми и хроническими поражениями кишечника показало хорошую переносимость препарата больными.

Включение в комплексное лечение больных сальмонеллезом и дизентерией бифидумбактерина укорачивало период интоксикации, способствовало более быстрой нормализации стула, сокращало длительность болезни, восстанавливало нарушенную микрофлору кишечника.

Бифидумбактерин оказался эффективным при лечении больных хроническими дисбактериозными колитами различной этиологии. Бифидумбактерин может быть рекомендован для внедрения в практику как препарат

выбора при включении комплексную терапию больных острыми и хроническими поражениями кишечника инфекционной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов А.С.. Антибиотикорезистентность и антибактериальная терапия сальмонеллезом. Клин микробиолантимикробхимиотер 2009, Том 11, № 4, С.305-326
2. Мандрыко В. А. Современные особенности сальмонеллезной инфекции // Молодой ученый. — 2008. — №1. — С. 71-74.
3. Chen CJ, Wu FT, Hsiung CA, Chang WC, Wu HS, Wu CY, et al. Risk factors for salmonella gastroenteritis in children less than five years of age in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:e239–43.
4. Grjibovski AM, Kosbayeva A, Menne B. The effect of ambient air temperature and precipitation on monthly counts of salmonellosis in four regions of Kazakhstan, Central Asia, in 2000-2010. *Epidemiol Infect* 2014;142:608–15.
5. Kuang X, Hao H, Dai M, Wang Y, Ahmad I, Liu Z, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. isolated from farm animals in China. *Front Microbiol* 2015;6:602.
6. Majowicz SE, Musto J, Scallan E, Angulo FJ, Kirk M, O'Brien SJ, et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella* gastroenteritis. *Clin Infect Dis* 2010;50:882–9.
7. Medalla F, Hoekstra RM, Whichard JM, Barzilay EJ, Chiller TM, Joyce K, et al. Increase in resistance to ceftriaxone and nonsusceptibility to ciprofloxacin and decrease in multidrug resistance among *Salmonella* strains, United States, 1996-2009. *Foodborne Pathog Dis* 2013;10:302–9.
8. Sjdlund-Karlsson M, Rickert R, Matar C, Pecic G, Howie RL, Joyce K, et al. *Salmonella* isolates with decreased susceptibility to extended-spectrum cephalosporins in the United States. *Foodborne Pathog Dis* 2010;7:1503–9.
9. Yu J, Jing H, Lai S, Xu W, Li M, Wu J, et al. Etiology of diarrhea among children under the age five in China: results from a five-year surveillance. *J Infect* 2015;71:19–27.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОБИОТИКА С ВЫСОКОЙ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ, ВЫЗВАННЫМ РЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ

Касымов И.А., Рахматуллаева Ш.А., Бектимирова А.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Под наблюдением находилось 52 больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ), в том числе 30 — сальмонеллезом (гастроинтестинальная форма), 22 - острой дизентерией и 11 пациента с хроническими дисбиозными колитами. Всего – 63 пациента. Больные ОКИ были распределены по следующим группам: 35 (20-сальмонеллез, 15 – острая дизентерия) из них получали бифидумбактерин 17 (10-сальмонеллез, 7 – острая дизентерия)находилось на базисной терапии. Включение в комплексное лечение больных сальмонеллезом и дизентерией бифидумбактерина укорачивало период интоксикации, способствовало более быстрой нормализации стула, сокращало длительность болезни,

восстанавливало нарушенную микрофлору кишечника. Бифидумбактерин оказался эффективным при лечении больных хроническими дисбактериозными колитами различной этиологии.

Бифидумбактерин может быть рекомендован для внедрения в практику как препарат выбора при включении комплексную терапию больных острыми и хроническими поражениями кишечника инфекционной этиологии.

SUMMARY

STUDY THE EFFECTIVENESS OF PROBIOTICS HIGH ANTAGONISTIC ACTIVITY IN THE COMPLEX TREATMENT OF SALMONELLOSIS CAUSED BY RESISTANT STRAINS

Kasymov I.A., Rakhmatullaeva Sh., Bektimirova A.A.

Tashkent Pediatric Medical Institute

We observed 52 patients with acute intestinal infections (AII), including 30 - salmonellosis (gastrointestinal form), 22 - acute dysentery, and 11 patients with chronic colitis. Total - 63 patients. OCI Patients were divided into the following groups: 35 (20 salmonellosis, 15 - acute dysentery) of them received bifidumbakterin and 17 (10 salmonellosis, 7 - acute dysentery) was on the basic therapy. Inclusion in the complex treatment of patients with salmonellosis and dysentery bifidumbakterin shortened the period of intoxication contributed to a more rapid normalization of stool, reduced the duration of the disease, restores the intestinal microflora.

Bifidumbakterin proved to be effective in the treatment of patients with chronic colitis with different etiology.

Bifidumbakterin can be recommended for practical application as a drug of choice when the complex therapy of patients with acute and chronic lesions of the intestinal infectious etiology.

УДК: 616.927-616-036-07-085.2

ГЛОБАЛЬНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ БРЮШНОГО ТИФА

Кафтырева Л.А., Егорова С.А.

ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,

Россия, Санкт-Петербург

Ключевые слова: Брюшной тиф, эпидемиология, устойчивость, антибиотикорезистентность.

Брюшной тиф как острое инфекционное заболевание в настоящее время регистрируется на всех континентах во всех климатических зонах и на глобальном уровне пока не искоренен. Заболевание продолжает оставаться серьезной проблемой здравоохранения в развивающихся странах, где не решены вопросы доброкачественного в эпидемиологическом отношении питьевого водоснабжения, и в настоящее время они продолжают оставаться эндемичными по брюшному тифу. Широкомасштабные исследования, проведенные ВОЗ в последние несколько лет в странах, расположенных на всех континентах, показали, что ежегодно регистрируются как минимум 20 миллионов

новых случаев брюшного тифа и 200 тыс. летальных исходов. В развитых странах с хорошими санитарно-гигиеническими условиями, безопасной питьевой водой заболевания носят спорадический характер и регистрируются, как правило, у туристов по возвращению из стран с высоким уровнем заболеваемости, к которым относятся многие страны, популярные для туризма. В США ежегодно регистрируются около 5 700 случаев инфекции *S.Typhi*, из них госпитализируют примерно 650 заболевших. До введения антибиотикотерапии летальность от брюшного тифа в США составляла от 10,0 до 20,0%, в настоящее время представлена единичными случаями [5]. Не во всех странах имеются национальные системы надзора за брюшным тифом, основанные на целенаправленном лабораторном обследовании лихорадящих пациентов, поэтому показатели заболеваемости в разных исследованиях имеют ориентировочные значения и значительные колебания. Ограниченные возможности лабораторной диагностики в эндемичных регионах приводят к неполному выявлению случаев брюшного тифа. Исследования, проведенные на популяционном уровне, демонстрируют широкую вариацию показателей заболеваемости как на глобальном уровне, так и в пределах отдельных стран [1, 3].

За последние 15 лет в ВОЗ поступили сообщения о нескольких крупных вспышках брюшного тифа в странах Африки. В 2004-2006 г. в Демократической Республике Конго были зарегистрированы две крупные вспышки: 1500 случаях брюшного тифа (2006 г.) и в 2004 г. 42 564 случая, из которых 214 закончились смертельным исходом (летальность составила 0,5%), и в 696 случаях (1,6%) развилось тяжелое осложнение в виде перфорации кишечника. В 2015 г. Министерство здравоохранения Уганды сообщило о вспышке брюшного тифа, которая включала 1940 случаев. Основными факторами передачи являлись загрязненная питьевая вода и соки, которые были контаминированы фекальными массами. Наиболее пораженной группой населения являлись молодые мужчины в возрасте 20-39 лет. Заболевания регистрировались среди декретированной группы населения, что представляло потенциальную угрозу широкого распространения инфекции. [<http://www.who.int/csr/don/17-march-2015-uganda/ru/>].

Во многих странах подавляющее большинство случаев брюшного тифа в настоящее время являются привозными – эпидемиологическая особенность современного брюшного тифа. Исследования, проведенные в этом направлении, выявили, что 60% случаев были завезены туристами, посещавшими страны с высоким уровнем заболеваемости брюшным тифом, из них 75% импортированных случаев наблюдались среди туристов, побывавших в Индии и Непале. Нередко брюшной тиф завозится рабочими-иммигрантами. Случаи заражения внутри страны наблюдались редко. Например, в США 74% всех случаев брюшного тифа связаны с туризмом, 43% из которых посещали Индию и Пакистан. В Великобритании 60% всех случаев были обусловлены туризмом и до 70% из них привезены из Индии и Пакистана [6]. В России с 2008 г. более 70% заболеваний брюшным тифом являются завозными из стран ближнего и дальнего зарубежья [8].

Система выявления и регистрации инфекционных заболеваний в РФ позволяет сопоставить результаты исследования и отнести нашу страну к территории с низким уровнем заболеваемости и низким риском инфицирования возбудителем брюшного тифа при посещении туристами. По официальным статистическим данным динамика заболеваемости брюшным тифом в Российской Федерации на протяжении многих десятилетий характеризовалась устойчивой тенденцией к снижению. Число случаев

заболеваний уменьшилось с 6976 (1970 г.) до 29 (2015 г.), неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию определяли социально дезадаптированные группы населения и лица без определенного места жительства [8]. Клиническая картина брюшного тифа характеризовалась типичными классическими проявлениями болезни: бактериемией, лихорадкой, язвенным поражением лимфатической системы тонкой кишки, циклическим клиническим течением с выраженной интоксикацией, розеолезной сыпью на кожных покровах туловища, гепато- и спленоомегалией. Поздняя госпитализация больных служила потенциальной угрозой развития тяжелых осложнений, требующих хирургического вмешательства, и ухудшения прогноза брюшного тифа. Недооценка эпидемиологических и клинических данных затрудняла догоспитальную клиническую диагностику у пациентов с лихорадкой неясного генеза, приехавших из стран с теплым и жарким климатом, а также у лиц без определенного места жительства [8, 12].

Ведущее место в лечении брюшного тифа занимает этиотропная терапия: применение антимикробных препаратов (АМП) позволило снизить летальность от этой инфекции до уровня менее 1,0%. В качестве эмпирической терапии брюшного тифа в разные периоды использовали хлорамфеникол, ампициллин, ко-тримоксазол. В конце 1960-х гг. первые спорадические случаи брюшного тифа, вызванные полирезистентными штаммами *S. Typhi*, устойчивыми к ампициллину, хлорамфениколу и тетрациклину, были описаны в Египте, Йемене и Пакистане, в 1972 г. в Мексике и Индии были зарегистрированы первые крупные вспышки брюшного тифа, вызванные такими штаммами [4]. Начиная с 1972 г., подобные полирезистентные эпидемические штаммы стали выделять во Вьетнаме и Таиланде. Устойчивость возбудителя к перечисленным препаратам привела к тому, что для лечения брюшного тифа стали применять комбинацию ампициллина и триметоприма, но в 1981 г. у возбудителя была выявлена дополнительная устойчивость к ко-тримоксазолу. Таким образом, возбудитель приобрел сочетанную устойчивость к нескольким АМП, традиционно применявшимся в качестве терапии первой линии – ампициллину, хлорамфениколу и ко-тримоксазолу. Число таких штаммов стало стремительно увеличиваться в странах Южной Азии (Индия, Бангладеш, Вьетнам, Непал, Пакистан и Таджикистан) и Южной Африки. Так, во Вьетнаме первый такой штамм был выделен в 1993 г., а к 2005 г. уже 90% штаммов обладали таким фенотипом резистентности, поэтому указанные препараты утратили свое значение при лечении брюшного тифа [6].

Среди штаммов, выделенных в США в 2014 г. доля полирезистентных штаммов составила около 12,0% [5]. В Великобритании в 1990-х годах доля полирезистентных штаммов *S. Typhi* колебалась от 20 до 40%, в 1999 г. – она снизилась до 26,0%, при этом более 90,0% случаев, вызванных полирезистентными штаммами, были связаны с посещением Пакистана и Индии. По данным французского референс - центра по сальмонеллам, сочетанной резистентностью характеризовались около 2% штаммов *S. Typhi*, выделенных во Франции в 2008-2009 гг. [6]. Постепенное снижение доли полирезистентных штаммов в эндемичных странах Азии, вероятно, было обусловлено сменой АМП, используемых для лечения брюшного тифа. Это привело к снижению селективного давления и элиминации плазмиды, несущей детерминанты множественной резистентности. В тоже время, доля полирезистентных увеличивается среди штаммов, выделенных у путешественников и иммигрантов из стран Западной и Южной Африки (Кения, Гана, Нигерия, Камерун и Египет). Молекулярно-генетические исследования

показывают, что полирезистентные штаммы, циркулирующие в странах Африки, отличаются от азиатских, и произошли из «местных» штаммов в результате селективного давления используемых АМП. В 1991 г. во Франции, у ребенка, вернувшегося из Индии, был выделен первый полирезистентный штамм, обладающий дополнительной устойчивостью к хинолонам (налидиксовой кислоте). В 2009 г. по данным некоторых исследователей такие штаммы составляли до 80,0% исследованной популяции возбудителя в Индии. В европейских странах такие штаммы составляли от 12,0 (Великобритания, 1999) до 17,0% (Франция, 2008-2009) [6]. По данным CDC в США в 2014 г. по сравнению с 2002 г. доля штаммов *S. Typhi*, чувствительных к АМП, снизилась с 74,4% до 24,5%, а доля резистентных выросла с 25,6% до 75,5%. Причем, постоянно растет доля штаммов, резистентных к хинолонам (23,6% в 2002 г., 77,6% в 2014 г.). Доля полирезистентных штаммов (ампициллин, хлорамфеникол, ко-тримоксазол) в 2014 г. составила около 12,0%. При этом, наиболее высокий риск заражения резистентными штаммами приходился на страны Индийского региона: у 65,0% пациентов, заразившихся в этих странах, был выделен возбудитель, резистентный к хинолонам [5]. По данным французского референс-центра по сальмонеллам, в 2008-2009 гг. резистентные штаммы были завезены во Францию из азиатских стран Индийского региона (от 31,4% пациентов, заразившихся в этих странах, был выделен резистентный к хинолонам возбудитель) [6].

Свободный, неконтролируемый доступ к фторхинолонам стал причиной быстрого распространения таких штаммов в странах Юго-Восточной Азии. В странах, в которых заболеваемость брюшным тифом формируется в основном за счет «завоза» возбудителя из стран Юго-Восточной Азии и Африки, тенденции в развитии резистентности возбудителя повторяют тенденции, характерные для эндемичных стран.

В России в 2005-2016 гг. популяция штаммов *S. Typhi* по фенотипу резистентности к АМП распределились на 3 группы: - штаммы, чувствительные ко всем АМП (10,6%); - штаммы, чувствительные к большинству АМП, но устойчивые к группе хинолонов (87,1%); - штаммы, характеризующиеся резистентностью к нескольким группам АМП (ампициллин, хлорамфеникол, тетрациклин, ко-тримоксазол, хинолоны) - 2,3 % [9, 10, 11].

Учитывая сложившуюся в мире ситуацию с устойчивостью возбудителя к АМП, в настоящее время для лечения брюшного тифа используют цефалоспорины расширенного спектра (ЦРС), азитромицин и фторхинолоны (только для штаммов с лабораторно подтвержденной чувствительностью) [5]. Определение чувствительности *S. Typhi* и интерпретация результатов тестирования к некоторым АМП имеет ряд особенностей. Согласно рекомендациям EUCAST чувствительность штаммов *S. Typhi* к ципрофлоксацину следует определять только методами, позволяющими оценить минимальную подавляющую концентрацию (МПК), к категории чувствительных относят штаммы с МПК не выше 0,06 мг/л. Для определения чувствительности к фторхинолонам диско - диффузионным методом следует использовать диск с пefлоксацином, 5 мкг. Для повышения чувствительности исследования можно включить в тестирование диск с налидиксовой кислотой как индикатор развития устойчивости к хинолонам.

Определение чувствительности к ЦРС не вызывает методических затруднений при условии тестирования двух препаратов из этой группы – цефтазидима и цефотаксима (цефтриаксона) и постановки подтверждающего теста на продукцию бета лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Результаты тестирования распространяются на все

препараты этой группы, в том числе цеффиксим, используемый для лечения брюшного тифа.

В настоящее время в ряде стран для лечения брюшного тифа используют азитромицин - препарат из группы макролидов, обладающий активностью в отношении некоторых грамотрицательных бактерий, включая *Salmonella*. Согласно рекомендациям EUCAST возможно использование азитромицина при лечении инфекций, вызванных *S. Typhi* с МПК меньше или равно 16 мг/л. Поскольку диско - диффузионный метод или метод пограничных концентраций не позволяют получить точное значение МПК, для определения чувствительности к азитромицину следует использовать Е-тест или метод серийных разведений. В популяции возбудителя брюшного тифа, выделенного на территориях РФ в 2005-2016 гг., не выявлено штаммов с МПК азитромицина выше 16 мг/л, МПК₉₀ составляла 4 мг/л.

Для типирования штаммов *S. Typhi* в эпидемиологических целях используют различные методы: фаготипирование и PFGE, а также другие молекулярные методы. Для получения информации о филогенетическом родстве и эволюции штаммов наиболее подходят методы, основанные на изучении сиквенса ДНК, обладающие высокой воспроизводимостью и обеспечивающие филогенетическую информацию. Возбудитель брюшного тифа *S. Typhi* – «молодой» (не старше 10-50 тысяч лет), генетически мономорфный бактериальный патоген с высоко консервативным геномом, который существует недостаточно долго для возникновения выраженного сиквенс-полиморфизма. В настоящее время используют метод генотипирования, основанный на детекции однонуклеотидных полиморфизмов (SNP- single nucleotide polymorphism), который позволяет выявить клональность штаммов и полученные данные могут быть интегрированы в глобальную базу данных. Метод выявляет 85 гаплотипов *S. Typhi* (H1-H85), из которых наиболее известен H58, который по некоторым данным составляет до 50% всех выделенных в мире штаммов и широко циркулирует в странах Юго-Восточной Азии и восточной и южной Африки. Около 70% штаммов, относящихся к гаплотипу H58, характеризуются множественной резистентностью к АМП (ампициллину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, ципрофлоксацину), обусловленной плазмидами IncHI1 и мутациями в хромосомном гене *gyrA* [2,7]. SNP-типирование из-за относительно высокой стоимости недоступно практическим лабораториям, но может выполняться в региональных референс-лабораториях, имеющих доступ к глобальной базе данных.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга резистентности/чувствительности к АМП возбудителя брюшного тифа не только на региональном, но и глобальном уровне, поскольку это заболевание склонно к широкому эпидемическому распространению, возникновению вспышек, а инфицирование резистентными штаммами приводит к достоверному снижению эффективности терапии. Надзор за резистентностью и рациональная антимикробная терапия позволят ограничить дальнейшее распространение полирезистентных клонов возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crump, J.A. The global burden of typhoid fever / J.A. Crump, S.P. Luby, E.D. Mintz // Bull. World Health Organ. – 2004. – Vol. 82. – P. 346-353.
2. Holt KE., Parkhill J., Mazzoni CJ. et al. High-throughput sequencing provides insights into

genome variation and evolution in *Salmonella* Typhi// Nature Genetics.-2008.-Vol.40, N.8.-P.987-993.

3. Kothari, A. The burden of enteric fever / A. Kothari, A. Pruthi, T.D. Chugh / J. Infect. Dev. Ctries. – 2008. – Vol. 2, N 4. – P. 253-259.

4. Mirza S., Beeching N., Hart C. Multi-drug resistant typhoid: a global problem// J.Med.Microbial.-1996.-Vol.44.-P.317-319.

5. National Antimicrobial resistance Monitoring System (NARMS). 2014 Human Isolates Surveillance Report. - Режим доступа: <https://www.cdc.gov/narms/pdf/2014-annual-report-narms-508c.pdf>

6. Weill, F.-X. La fièvre typhoïde n'est plus aussi simple à soigner / F.-X. Weill // Med. Sci. – 2010. – Vol. 26. – P. 969-975.

7. Wong V.K., Baker S., Pickard DJ. et al. Phylogeographical analysis of the dominant multidrug-resistant H58 clade of salmonella Typhi identifies inter-and intracontinental transmission events//Nature Genetics.-2015.-Vol.47, N.6.-P.632-641.

8. Жебрун А.Б. Парков О.В., Чхинджерия И.Г., Щербак Л.Л., Пацюк Н.А., Афанасьева А.Н., Шляхтенко Л.И., Мельцер А.В. эпидемиологические особенности брюшного тифа в современных социально-экономических условиях мегаполиса//Эпидемиология и инфекционные болезни.-2009.-№1.-С.22-26.

9. Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Макарова М.А., Матвеева З.Н., Яковлев А.А., Шестакова Т.И., Петрова Л.Ю. и др. Характеристика биологических свойств возбудителя брюшного тифа, зарегистрированного на ряде территорий Российской Федерации в 2005-2007 гг// Эпидемиология и инфекционные болезни.-2009.- № 1.- С. 35-37.

10. Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Макарова М.А., Козырева В.К., Войтенкова Е.В., Матвеева З.Н., Забровская А.В., Сужаева Л.В., Семенов А.В., Останкова Ю.В. Особенности брюшного тифа в Российской Федерации// Дальневосточный журнал инфекционной патологии.- 2012 .- № 21.-С.101-108.

11. Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Войтенкова Е.В., Матвеева З.Н. Механизмы устойчивости штаммов *S.Typhi*, выделенных в Российской Федерации, к фторхинолонам//КМАХ.-2016.-Том 18, № 2. Приложение 1.-С.21-22 .

12. Яковлев А.А., Коноваленко А.Н., Федуняк И.П., Сорокина М.Д., Першин С.С. Клинические проявления брюшного тифа в Санкт-Петербурге// Эпидемиология и инфекционные болезни.-2009.-№1.-С.37-41.

РЕЗЮМЕ

ГЛОБАЛЬНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ БРЮШНОГО ТИФА

Кафтырева Л.А., Егорова С.А.

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга резистентности/чувствительности к АМП возбудителя брюшного тифа не только на региональном, но и глобальном уровне, поскольку это заболевание склонно к широкому эпидемическому распространению, возникновению вспышек, а инфицирование резистентными штаммами приводит к достоверному снижению эффективности терапии. Надзор за резистентностью и рациональная антимикробная терапия позволят ограничить дальнейшее распространение полирезистентных клонов возбудителя.

SUMMARY
GLOBAL EPIDEMIOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL TRENDS OF
TYPHOID FEVER

Kaftyreva L.A., Egorova S.A.

Data from numerous studies indicates the need for permanent monitoring of resistance / susceptibility to the causative agent of typhoid not only regionally, but also globally, as this disease has widely spread, the emergence of outbreaks and infection resistant strains leads to significant reduction in the effectiveness of therapy. Surveillance of resistance and rational antimicrobial therapy will limit the further spread of multidrug-resistant clones of the pathogen.

УДК: 616.34:616.155.194.8

ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ В
АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Махкамова Г.Т., Шамансурова Э.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, антибиотика терапия, дети

Устойчивость бактерий к существующим антибиотикам названа Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) одной из главных угроз человечеству в нынешнем веке [5]. По некоторым прогнозам, уже через несколько лет мы можем оказаться практически без эффективных лекарств, так как с конца 1980-х гг. в мире не появилось ни одного принципиально нового класса этих препаратов [3].

Среди подходов к решению проблемы антибиотикорезистентности одним из главных, наряду с синтезом новых препаратов, является ограничение применения этой группы лекарственных средств: математическое моделирование дает возможность прогнозировать распространение резистентности и выявлять факторы, влияющие на скорость этого процесса, что в свою очередь открывает перспективы управления этим процессом [1].

К сожалению, результаты исследований согласованно свидетельствуют о том, что применение антибактериальных препаратов во многих случаях носит далеко не оптимальный характер: до 50% пациентов в стационаре и, по различным данным, от 16 до 97% — на амбулаторном этапе получают неадекватную антибактериальную терапию. Применение антибактериальных препаратов остается избыточным на протяжении многих лет [4]. Данные эпидемиологических исследований также свидетельствуют о нерациональном применении антибиотиков [2].

Так, в исследовании G. Togoobaatar и соавт. сообщается, что более 40% детей в Монголии принимают антибиотики для лечения инфекций дыхательных путей при отсутствии медицинских предписаний [6].

В метаанализе X. Yin и соавт. сообщают, что при лечении пациентов в амбулаторных условиях частота назначения антибиотиков составляла 74% [7].

Врачу первичного звена очень важно не переоценивать возможную роль бактериальной флоры и воздерживаться от назначения антибактериальных препаратов в

тех случаях, когда в этом нет необходимости. Ведь рациональная антибиотикотерапия в педиатрии до сегодняшнего дня остается актуальной и непростой задачей. Несмотря на значительный прогресс в развитии клинической фармакологии, вопросы обоснованности назначения лекарственных средств при ОРИ продолжают сохранять прежние позиции. Это связано с отсутствием согласованных протоколов лечения, преувеличением роли медикаментозной терапии при ОРИ, а также изменением чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам [3, 4]. В структуре инфекционных болезней у детей удельный вес ОРИ достигает 90%. По данным многочисленных авторов, максимальная заболеваемость ОРИ среди детей отмечается в возрасте от 6 мес до 6 лет и составляет от 4 до 8 заболеваний в год. Среди школьников заболеваемость снижается до 2-5 случаев в год, а среди взрослых - не превышает 2-4 в течение такого же периода времени [5,7].

В Узбекистане ежегодные сезонные подъемы заболеваемости обуславливают их постоянную социальную, медицинскую и экономическую значимость [2]. За последние годы на второе место по причине смерти вышли болезни органов дыхания (в том числе грипп и его осложнения). Составляя около 7% среди всех причин смертности в Узбекистане, этот показатель превышает аналогичный средний показатель для стран Европы. Среди причин смертности детского населения преобладают болезни органов дыхания, в том числе грипп и ОРИ [3].

Степень неадекватности назначения антибиотиков при острых респираторных инфекциях различна. Назначение антибиотиков при простуде или острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), остром ларингите, трахеите, бронхите и рините почти всегда не оправдано, так как в большинстве случаев это - вирусные инфекции. В то же время назначение антибиотиков при остром синусите и фарингите в ряде случаев оправдано, однако должно быть веско обосновано [4, 6].

Известно, что антибиотики не влияют на симптомы ОРИ и не предотвращают бактериальную суперинфекцию, а, скорее, способствуют ее развитию в связи с подавлением нормальной флоры дыхательных путей. Необоснованная частота назначения антибиотиков детям с ОРИ остается высокой — от 25 до 85% [3, 7].

Цель исследования: оценить рациональность применения антибактериальных препаратов при ОРИ у детей в амбулаторных условиях на примере Юнусабадского района г. Ташкента.

Материалы и методы исследования: для решения поставленной цели проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 308 детей. В выборку были включены амбулаторные карты детей в возрасте от 2 до 6 лет, обратившихся в поликлиническую сеть Юнусабадского района г. Ташкента (СП 4, 55, 51) за период с декабря 2016 г – до февраль 2017г: оценивались нозологическая структура ОРИ и частота применения антибактериальной терапии. Также был проведен общий фармако-эпидемиологический анализ применения антибиотиков при ОРИ, на основе которого отдельно изучена частота применения системных антибактериальных препаратов при ОРИ у детей.

За отчетный период прошли лечение и наблюдение 308 детей с ОРИ, среди которых 143 (46,4%) мальчиков и 165 (53,6%) девочки.

Статистическая обработка материала была проведена на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010 из пакета Microsoft Office 2010.

Результаты исследования: как показал анализ данных за отчетный период, в структуре ОРИ первое ранговое место занимали острые респираторные инфекции верхних

дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (75 случаев; 24,4%), второе — острый бронхит (60 детей; 19,5%); третье — острые тонзиллиты (52 ребенка; 16,9%), четвертое – острые фарингиты, ринофарингит (47 детей; 15,3%); пятое — острые трахеиты (24 ребенка; 7,8%), в процессе убывания в дальнейшем встречались острые риносинуситы и ларингиты (20 детей, 6,5%; 10 детей, 3,2%) (рис. 1).

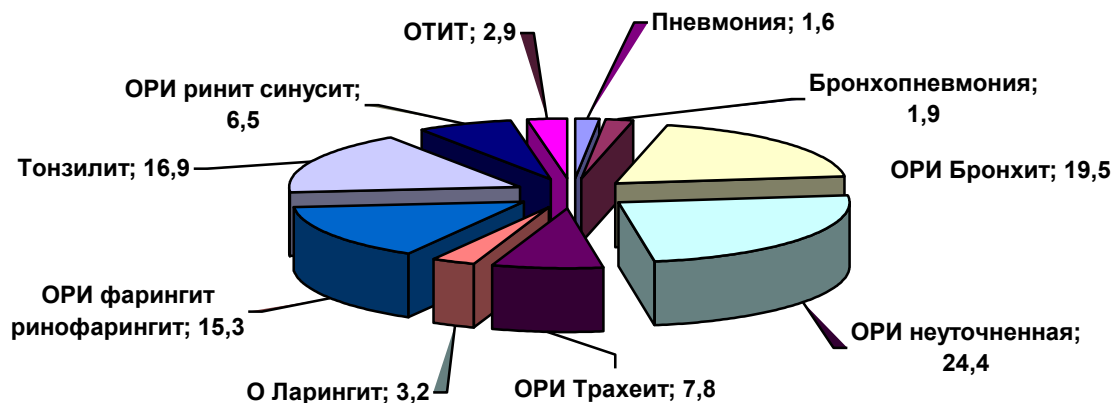


Рис. 1. Структура острых респираторных инфекций у детей по нозологиям

Как видно из диаграмм в структуре ОРИ преобладают неосложненные формы (74,0%; 228 детей из 308). К неосложненным ОРИ были отнесены респираторные эпизоды, которые в амбулаторных картах были обозначены как острая респираторная вирусная инфекция, фарингит, ларингит, трахеит.

Среди 26,0% осложнённых форм у 60 детей диагностирован острый бронхит (простой или обструктивный) и у 11 пациентов установлен диагноз острой пневмонии и бронхопневмонии. У 9 детей ОРИ сопровождалась развитием острого среднего отита. Известно, что только бактериальные фарингиты стрептококковой и пневмококковой этиологии могут осложняться отитами [2, 3]. Необходимо отметить, что ретроспективный анализ медицинской документации не всегда позволяет верифицировать диагноз, однако это не входило в задачи исследования.

Соответственно, большинство ОРИ имеют нетяжелое течение, что подтверждается многими отечественными и зарубежными авторами.

Антибактериальная терапия при ОРИ была применена в 80,2% (247 ребенка) случаев. Процентное соотношение применения антибактериальной терапии по отдельным нозологиям представлено на рис. 2. Установлено, что при неосложненных формах ОРИ доля применения антибактериальных препаратов среди всех переболевших детей составила 58,1% (179 детей), от общего числа ОРИ.

Среди неосложненных формах ОРИ антибиотикотерапия была назначена в 78,5% (179 детей из 228). При осложненных формах антибиотикотерапия назначалась в 19,4% случаях (60 детей) от общего количества ОРИ и в 75% случаях от общего количества осложненных ОРИ.

В результате проведенного анализа выявлено, что по частоте применения на амбулаторном этапе у детей лидировали антибиотики 3 поколения цефалоспорины (цефазолин, цефтриаксон) — у 95,1% детей, ампициллин (амоксациллин, ампиокс,

хинкоцил, аугментин, амоксиклав) — у 89,1%, макролиды (азимаг, азитромицин) — у 80,2%, аминогликазиды (меркацил) – у 55,1%.

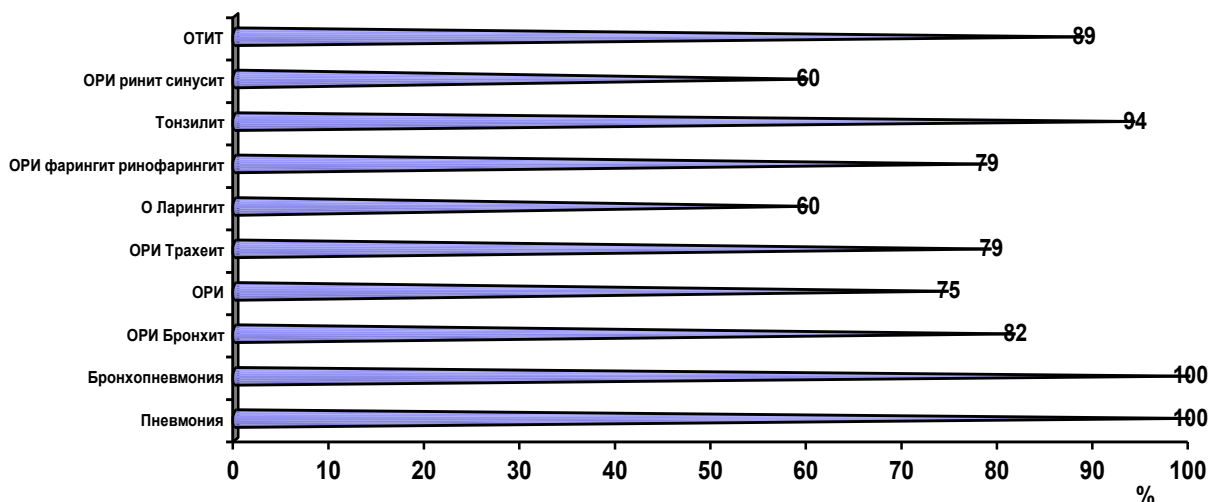


Рис. 2. Процентное соотношение применения антибактериальной терапии по отдельным нозологиям ОРИ

При выборе антибиотика для лечения ОРИ участковые врачи отдавали предпочтение препаратам цефалоспаринового ряда (95,1%). Частота назначения макролидов, являющихся альтернативной пенициллинам при амбулаторном лечении инфекций верхних дыхательных путей, составили - 80,2%.

Изучение тактики применения препаратов при бронхитах и пневмонии на поликлиническом участке показало высокую частоту их применения, которая составила 75%. Структура антибактериальных ЛС, назначаемых при бронхитах, пневмониях и неосложненных ОРИ идентична.

Таким образом, спектр применяемых антибактериальных препаратов был различен. Объединяло их необоснованное назначение антибиотиков при неосложнённых формах ОРИ и острых бронхитах. Среди медиков первичного звена здравоохранения стало привычным назначать антибактериальные препараты при незначительном повышении температуры тела, насморке, невыраженном покраснении слизистых оболочек. При таком подходе имеет место снижение антибиотикочувствительных штаммов бактерий и распространение резистентных форм. Как известно, системная антибиотикотерапия неэффективна при вирусной этиологии ОРИ, поскольку не предотвращает развитие бактериальных осложнений и практически не влияет на течение неосложненного острого респираторного процесса. Но, несмотря на неоспоримые факты, эти препараты продолжают широко использоваться в педиатрической практике [7, 13-16].

Полученные нами данные указывают на то, что участковые врачи недостаточно придерживаются выжидательной тактики и динамического наблюдения при неосложненных формах ОРИ.

В целях соблюдения обоснованной антибактериальной терапии острых респираторных инфекций в амбулаторно-поликлинических условиях целесообразно ведение строгого учета назначаемых антибиотиков в каждом индивидуальном случае, особенно у часто болеющих и детей раннего возраста. Назначение антибиотика без

должных оснований повышает риск побочных явлений и нарушения микробиоты ребенка, способствуя распространению лекарственной устойчивости.

Выводы.

Частота применения антибиотиков при ОРИ составила 80,2%, причем доля применения антибактериальных препаратов среди неосложненных форм ОРИ составила - 78,5%, что указывает на нерациональное использование антибактериальных препаратов при отсутствии показаний.

Для лечения ОРИ преимущественно применялись антибиотики группы цефалоспоринов, аминопенициллинов и макролиды, что указывает на несоблюдение стандартов лечения, рекомендуемых ВОЗ.

Стратегия рационального использования антибиотиков — одна из важнейших задач современной медицины. Низкий уровень инфекционного контроля способствует распространению антибиотикорезистентности. Все это происходит на фоне недопонимания проблем в данной сфере.

ЛИТЕРАТУРА

1. Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами // *Практическая медицина*. – 2012. - 7 (62). – С. 121-125.
2. Ниязматов Б.И., Рахимов Р.А. Демографические особенности Узбекистана и их влияние на эпидемиологию гриппа и острых респираторных инфекций // *Медицинский журнал Узбекистана*.- Ташкент, 2011. - №1. - С. 31-35.
3. Рахимов Р.А. Модернизация системы эпидемиологического мониторинга гриппа и острых респираторных инфекций // *Медицинский журнал Узбекистана*.- Ташкент, 2010. - №2. - С. 33-36.
4. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. Москва. 2012. 479 с.
5. Hersh A.L., Shapiro D.J., Pavia A.T., Shah S.S. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011 Nov 7; 128 (6): 1053-1061.
6. Togoobaatar G, Ikeda N, Ali M, Sonomjamts M, Dashdem-berel S, Mori R, Shibuya K. Survey of non-prescribed use of antibiotics for children in an urban community in Mongolia. *Bull World Health Organ*. 2010;88:930-936. doi: 10.2471/BLT.10.079004
7. Yin X, Song F, Gong Y, Tu X, Wang Y, Cao S. et al. A systematic review of antibiotic utilization in China. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(11):2445—2452. doi: 10.1093/jac/dkt223.

ХУЛОСА

Келтирилган маълумотларга асосланиб Тошкент шаҳри Юнусобод туманидаги оилавий поликлиникалар мисолида ўткир респиратор инфекцияларда антибактериал препаратларнилиши куклар бўйича 80.2%ни, ўткир респиратор инфекцияларнинг асоратланмаган турларида эса антибактериал препаратларини қўллаш 78.5%ни ташкил этади. Бу ўз навбатида антибактериал препаратларга кўрсатма бўлмаганнида ҳам нораціонал қўлланилишидан далолат беради.

Инфекцион назорат даражаси паст бўлиши антибиотик резистентликни кенг тарқалишига сабаб бўлади.

РЕЗЮМЕ

На основании приведенных данных частота применения антибиотиков при острых респираторных инфекциях на примере Юнусабадского района г. Ташкента составила 80,2%, причем доля применения антибактериальных препаратов среди неосложненных форм острых респираторных инфекций составила - 78,5%, что указывает на нерациональное использование антибактериальных препаратов при отсутствии показаний. Низкий уровень инфекционного контроля способствует распространению антибиотикорезистентности.

SUMMARY

Based on these data the frequency of use of antibiotics for acute respiratory infections by the example of Yunusobod district of Tashkent amounted to 80.2%, with the share of the use of antimicrobials among uncomplicated forms of acute respiratory infections was - 78.5%, indicating that the irrational use of antimicrobial drugs in the absence of evidence. The low level of infection control contributes to the spread of antibiotic resistance.

УДК: 616.36-004.084:616.43-06-085

ПОРАЖЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ ПРИ ГЕПАТИТЕ «С».

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Мирзаев У.Х., Бригида К.С.

НИИ Вирусологии

В настоящее время вирусный гепатит С представляет серьезную проблему для здравоохранения многих стран мира. Особенностью вируса является его преимущественно скрытое течение. Оставаясь в течение длительного периода нераспознанными, пациенты, инфицированные ВГС становятся основным источником инфекции. Более того, длительная персистенция возбудителя приводит к частой хронизации, которая на протяжении многих лет может не вызывать субъективных нарушений в самочувствии больных, тем самым не давая повода обратиться к врачу и выявить заболевание. Одной из основных характеристик гепатита С является также чрезвычайно высокий риск хронизации — до 80% и выше. Сегодня именно HCV-инфекция является основной причиной формирования всей группы хронических болезней печени — хронического гепатита, цирроза, гепатокарциномы [1]. Манифестируя на стадии хронического гепатита и цирроза печени, с возможными внепеченочными проявлениями HCV-инфекция резко ограничивает терапевтические возможности клинициста.

Механизм, с которым связано повреждение гепатоцитов, как правило уже на этапе хронизации HCV-инфекции, является специфический или неспецифический иммунный, а в последующем и аутоиммунный ответ организма [2]. Особенности гуморального иммунного ответа при ХГС отражают: высокую частоту (79-80%) выявления анти-GOR-вирус-специфических аутоантител к GOR-эпителию гепатоцитов хозяина; продукцию криоглобулинов; появление неспецифических антинуклеарных, антигладкомышечных антител (10-20% больных) и печеночно-почечных микросомальных антител I типа; [3]. Это играет важную роль в формировании аутоиммунных процессов, а так же предрасполагает к поражению других органов и систем с развитием внепеченочных

проявлений. Одной из малоизученных проблем для нашего региона является влияние вирусного гепатита С на состояние эндокринной системы.

Заболевания щитовидной железы.

Печень играет важную роль в процессах метаболизма, транспорта, хранения и экскреции тиреоидных гормонов. Тиреоидные гормоны в печени йодируются, дезаминируются, декарбоксилируются, соединяются с глюкуроновой и серной кислотами [4]. Уровень гормонов щитовидной железы важен для ее нормального функционирования, в том числе обмена билирубина. Под действием тиреоидных гормонов возрастает количество печеночных мРНК (примерно на 8%). Роль печени в метаболизме гормонов щитовидной железы интересна еще и тем, что в гепатоците происходит выработка белков-переносчиков гормонов щитовидной железы. Основным белком, переносящим гормоны щитовидной железы, является тироксин, связывающий глобулин, он имеет молекулярную массу 63000 Да и представляет собой гликопротеин, синтезируемый в печени [5].

Механизмы развития нарушений щитовидной железы при гепатите С недостаточно ясны. Существуют различные предположения. По некоторым данным, вирус гепатита С непосредственно поражает такие органы, как слюнные железы, поджелудочная и щитовидная железа, по другим данным, вирус запускает аутоиммунные процессы поражения тканей и органов [6].

После начала применения альфа - интерферона в качестве противовирусного лечения ВГС в 1991 году, выяснилось, что самым частым осложнением, связанным с терапией, были заболевания щитовидной железы. Проспективные исследования показали, что до 15% у всех пролеченных пациентов развивались заболевания щитовидной железы. Кроме этого почти у 40% пациентов в крови выявлялись антитела к ткани щитовидной железы. Типичной картиной болезни была развитие тяжелого тиреотоксикоза с последующим развитием гипотиреоза. Наблюдались такие болезни как диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) и аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото).

Тиреоидная дисфункция у больных гепатитом С проявляется в большинстве случаев гипотиреозом и встречается в 3,5-7% случаев по данным ряда авторов [7]. У гораздо большей части обследуемых (31-42,5%) выявляются диагностически значимые уровни антитериоидных антител (антимикросомальных, антипероксидазных, антител к тиреоглобулину) [8]. По данным различных авторов, наиболее часто регистрируются антитела к тиреопероксидазе (Анти-ТПО) от 4,1 до 15%, а также антитела к тиреоглобулину — 4,7%. Одновременно анти-ТПО и АТ к ТГ определяется у 1,8% [9]. Имеются указания на более высокую распространенность антитериоидных антител у женщин с HCV-инфекцией по сравнению с мужчинами [10]. Механизмы развития вышеуказанных осложнений при гепатите С недостаточно ясны.

Ряд авторов считает, что поражение щитовидной железы не связано с хроническим вирусным гепатитом С; другие констатируют, что HCV-инфекция активизирует скрыто протекающие заболевания щитовидной железы; а третья группа исследователей показывает, что вирус, реплицируясь в ткани щитовидной железы, оказывает прямое тиреоцитотоксическое действие с формированием аутоиммунных механизмов повреждения этого органа [11].

Сахарный диабет и ВГС.

Сложности решения данной проблемы связаны с недостаточной доказательной базой, не позволяющей определить, с чем клиницист имеет дело: с сочетанной патологией

– истинной полиморбидностью, с синтропиями или с системными проявлениями основной патологии. Не существует целостного представления о генезе поражений панкреатобилиарной системы при хронической HCV-инфекции.

На сегодняшний день перед учеными встает вопрос о том, какая из патологий является первичной. Во многих данных, у 1/3 пациентов с хроническим гепатитом С развивается диабет 2 типа (СД 2), что значительно выше по сравнению с населением в целом. Одновременно с этим нужно отметить, что в последнее время систематический обзор также показал связь между наличием СД 2 и риском ВГС инфекции. По данным анализа пациенты с СД 2 типа были подвержены повышенному риску заражения ВГС инфекции по сравнению с пациентами не имеющими СД 2 типа [12].

Проспективный анализ 1084 взрослых предположили, что ВГС увеличивает риск развития диабета, особенно у больных с гепатитом С, у которых уже присутствует высокий риск развития диабета, особенно, если они страдают от ожирения или старше 65 лет; у этих лиц выявлено в 11 раз большая вероятность развития диабета, чем у ВГС отрицательных лиц.

Механизмы, которые связывают гиперинсулинемию и диабет с ВГС являются областью интенсивных исследований. Выявлена взаимосвязь между PGC-1 α (активатора пролиферации пероксисом рецептора - гамма коактиватором 1 альфа) и инфекции ВГС в клетках гепатобластомы печени. PGC-1 α вызывает в ВГС инфицированных клетках повышение экспрессии глюкозо-6 фосфатазы и увеличение производства глюкозы [13]. Генотип IL28B также связан с наличием резистентности к инсулину.

Диабет может также изменить естественное течение ВГС. Сахарный диабет 2 типа вызывает изменение цитокиновой среды. Устойчивость к инсулину опосредованно провоспалительными цитокинами, может способствовать более быстрому развитию стеатоза и фиброза печени [14,15].

Ряд клинических испытаний показывают, что УВО на лечении связан с улучшением инсулинорезистентности (ИР), а также выявлено сокращение вновь возникающей ИР у пациентов с УВО по сравнению с пациентами без УВО на противовирусном лечении. Исследование, проведенное в Тайване, выявило снижение диабетических осложнений, в том числе со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, после проведения успешной противовирусной терапии [15].

Вывод. В настоящий момент не имеется четких данных о превалирующей патологии между вирусными гепатитами и нарушениями эндокринной системы. Единого прогностического параметра поражения эндокринной системы не выработано. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, поскольку данный критерий очень важен. Несмотря на разногласия, все пациенты с ВГС должны быть проверены на нарушения со стороны эндокринной системы с дальнейшей их корректировкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В. и соавт., Воробьев О.В., Alter M.J. et al. Ермоленко Г.А. // Роль печени в патогенезе гормональных изменений у женщин // Материалы Юбилейной научно-практической конференции: науч. тр. — М., 2010. — С. 48-49.

2. Bayraktar Y. et al., Cassari F. et al, Wada M. et al, Andreone P. et al., Gregorio G.V. et al., Luo J.C. et al, Ohina H., Rivera J. et al. // Endocrinological disorders. Focusing on melatonin's interactions // Gynecol-Obstet-Invest. — 2008. — 48 (3): 179-82.

3. Emilia G. et al., Andreone P. et al., Mazzaro C. et al, Rivera J. et al, Extrahepatic manifestations of cronic hepatitis C in fection and the interrelationship between primary sjogrens syndrome and hepatitis C in Swedish patients // *J. Intern., Med* . 2005. — Vol . 245, № 1. — P. 127-132.
4. Miller L.J., Gormon C.A. // *Thyroid Interrelationships // Gastroenterology*. — 2008-2009. Vol. 75. № 5. — P. 901-911.
5. Баррушев А.М. и соавт. // *Диагностика аутоиммунного тиреоидита // В сб. науч. трудов*. — Чита. — 2008. — С. 86-87.
6. Национальный институт здоровья (США), 10-12 июня 2011. Гепатит С.: Консенсус // *Вирусные гепатиты: достижения перспективы*. — № 2. — С. 3-11.
7. Cassani F. et al., Nishiova M. et al., Femandez — Soto L. et al // *Патофизиология органов пищеварения: перевод с англ*. — М.; СПб; бином; Невский диалект, 2007. — 287 с.8. Тепперман Е.А. // *Иммунология для врача // СПб, Гиппократ, 1998*. — 156 с.
8. Балаболкин А.Б. // *Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии*. — 2005. — Т. 47, № 7. — С. 7-8.
9. Игнатова Т.М. и соавт. // *Вирусный гепатит С — «ласковый убийца» // Российский гастроэнтерологический журнал*. — 2005. — № 1. — С. 4-6.
10. Александрович Г.А., Морозова Н.Н., Янакова Е.Ф. // *Аутоиммунный тиреоидит — клинические проявления и лечение // Актуальные вопросы клинической медицины // В сб. науч. трудов*. — Ставрополь. 2004. — 4.1. — С. 81-82
11. Guo X, Jin M, Yang M, Liu K, Li JW. Type 2 diabetes mellitus and the risk of hepatitis C virus infection: a systematic review. *Sci Rep* 2013;3:2981.
12. Shlomai A, Rechtman MM, Burdelova EO, et al. The metabolic regulator PGC-1alpha links hepatitis C virus infection to hepatic insulin resistance. *J Hepatol*. 2012; 57:867–73. [PubMed: 22732512]
13. Skowronski M, Zozulinska D, Juszczak J, Wierusz-Wysocka B. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2006; 29:750. author reply 1. [PubMed: 16526125]
14. Safi SZ, Shah H, Siok Yan GO, Qvist R. Insulin resistance provides the connection between hepatitis C virus and diabetes. *Hepat Mon*. 2015; 15:e23941. [PubMed: 25741369]
15. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology* 2014;59(4):1293–302.

SUMMARY

Patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection frequently have many extrahepatic manifestations, as persistent HCV infection often triggers lymphoproliferative disorders and metabolic abnormalities. These manifestations primarily include disorders of endocrine system such as thyroid disorders and diabetes mellitus. It has been well established that chronic HCV infection plays important roles in the production of non-organ-specific autoantibodies, including antinuclear antibodies and smooth muscle antibodies, and organ-specific autoantibodies which play a huge role in pathogenesis of these diseases. However, the clinical significance the extrahepatic manifestations caused by HCV infection has not been fully recognized. In this paper, we mainly focus on the extrahepatic manifestations of HCV infection on endocrine system.

РЕЗЮМЕ

Доказано, что вирусный гепатит С имеет способность вызывать внепеченочные осложнения. Множество исследований по всему миру показывают, что ВГС часто вызывает лимфопролиферативные заболевания вне печени и метаболические нарушения. В первую очередь, эти проявления включают в себя, нарушения эндокринной системы, такие как заболевания щитовидной железы и сахарный диабет. Несмотря на факты о хроническом ВГС играющую важную роль в выработке аутоантител, клиническое значение внепеченочных проявлений, вызванных инфекцией HCV не было полностью изучено. В этой статье мы обратили внимание на внепеченочных проявлений ВГС-инфекции эндокринной природы.

ХУЛОСА

Сурункали вирусли гепатит С нинг жигар билан боглик булмаган асоратларга олиб келиши мумкинлиги исботланган. Бутун дунё буйлаб олиб борилаётган тадқиқотлар шуни курсатади-ки, вирусли гепатит С куп холатларда лимфопролифератив ва метаболик касалликларга замин була олади. Бунака холатларда фоиз жихатидан калконсимон без хасталиклари ва кандли диабет касаллиги олдинги уринларни эгаллаган. Сурункали вирусли гепатит С (СВГС) нинг бир неча турдаги антитаначалар ишлаб чиқарилишини фаоллаштириши хақидаги фактларга карамадан, СВГС нинг жигар билан боглик булмаган асоратларининг клиник қуринишлари тулик урганилмаган. Ушбу мақолада СВГС нинг эндокрин тизимида учрайдиган асоратларини ёритишга ҳаракат қилдик.

УДК: 616.36.-002-099

ПОКАЗАТЕЛИ БИОХИМИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕЧЕНИЯ

Мирзакаримова Д.Б., Юлдашев Я.М., Абдукодиров Ш.Т., Байханова Н.Т.

Андижанский Государственный медицинский институт

Ключевые слова: печень, токсический гепатит, билирубин, гепатоциты.

Актуальность работы. Частота и географическое распространение токсических поражений печени, вызываемых химическими веществами, неизвестны. Частота медикаментозных гепатитов зависит от уровня развития, доступности медицинской помощи, от организации отбора новых лекарственных препаратов для внедрения в практику.

Токсическое поражение печени в быту определяется прежде всего развитием бытовой химии, состоянием санитарно-просветительской работы и злоупотреблением алкоголем.

Подверженность печени патогенному агенту различных химических соединений объясняется, во-первых, функционально-анатомическим положением органа, обуславливающим концентрацию в нем различных веществ, всасывающихся в кишечнике и циркулирующих в крови, а во-вторых, важнейшей ролью органов в метаболизме чужеродных соединений.

При воздействии химических соединений может развиваться острое, подострое и хроническое поражение печени.

Морфологические и биохимические проявления подобных поражений могут иметь весьма пеструю картину, различаясь между собой в зависимости от химической структуры, обусловившей их патогенного агента, патогенетического типа поражения печени, а также индивидуальной окраски реакции исследуемого (Блюгер А.Ф., 1967)

Цель исследования - изучение действия четыреххлористого углерода на биохимические и морфологические показатели печени, в зависимости от проводимой терапии. Четыреххлористый углерод используется в промышленности в качестве растворителя, очистителя, а также в производстве огнегасителей. Он является прямым гепатотоксином, широко применяется в экспериментальной медицине в качестве классического гепатотоксического агента. Проникает в организм через неповрежденную кожу, легкие, рот. Отравление чаще всего происходит при вдыхании паров в плохо вентилируемых, закрытых помещениях, но иногда и при приеме его внутрь (обычно - суициды).

Отсутствие до настоящего времени специфических методов терапии, особенно для лечения токсического гепатита, побуждает искать новые - более эффективные препараты, способствующие обратному развитию болезни. В этом плане многие противовоспалительные препараты проявили высокое гепатозащитное свойство при лечении экспериментального токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом.

Направлением настоящей работы явилось изыскание более эффективных гепатозащитных препаратов, которые бы имели меньшую токсичность и побочные явления, при лечении экспериментального токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом.

Материал и методы исследования. Опыт проводили на беспородных белых крысах, весом 150-200 гр, обоего пола. Животные были разделены на две группы: первая (основная) группа - отравленные четыреххлористым углеродом в виде 50 % - масляного раствора, который вводили подкожно в количестве 0,12 мл, на 100 гр. веса, один раз в три дня в течение 3-х недель и 0.5% железо содержащий масляный раствор параферроцинилфенола по 1 чайной ложке 1 раз в день, в течение 21 дня, перорально.

Приготовление 0.5% раствора пара-ферроци-нилфенола: в выпарительную чашку поместили 99 гр. хлопкового масла и 1 гр. (Аскарлов И.Р. и др., 1988.) пара-ферроцинилфенола и с помощью стеклянной палочки перемешивали до полного растворения препарата. Вторая (контрольная) группа получала только четыреххлористый углерод подкожно в количестве 0,12 мл, на 100 гр. веса, один раз в три дня в течение 3-х недель.

Биохимические и морфологические показатели производили на 21 день от начала эксперимента.

Для оценки степени эффективности пара-ферроцинилфенола в сравниваемых группах сделали общий анализ крови, определили содержание прямого и непрямого билирубина, аспартатами-нотрансферазу, аланинаминотрансферазу, а также в тканях печени диеновую конъюгацию, мала-нового диальдегида и гистологическое исследование.

Результаты исследования. Исследования показали, что в периферической крови, как в основной так и в контрольной группах, эритроциты, цветной показатель, лимфоциты были одинаковыми, а гемоглобин и тромбоциты остались пониженными в контрольной группе, в сравнении с основной. Концентрация непрямого билирубина в основной группе на 21 день обследования составила 49,6 мкмоль/л, прямого билирубина 40,0 мкмоль/л, а в контрольной 49,6 мкмоль/л, прямого 80,4 мкмоль/л соответственно. Показатель аспаратамино-трансферазы в основной группе равнялся 1,7 мкмоль/л, аланинаминотрансферазы- 3,1 мкмоль/л, а в контрольной 4,7 мкмоль/л, 5,8 мкмоль/л соответственно. Показатели диеновой конъюгации в основной группе составили 0,378, D/1 мг. липида, а маланового диальдегида 23,06 нмоль/г.ткани, а в контрольной 446 и 49,2 соответственно.

Гистологическое исследование печени показало, что в основной группе отмечалось полнокровие центральных вен, крупнокапельный жировой некроз отдельных гепатоцитов, фибриноидный некроз стенок сосудов, наличие пигментов в них и центроваскулярный склероз, а также крупноклеточный некроз. А в контрольной группе отмечались ожирение и жировая дистрофия гепатоцитов в центральных участках долек, гипертрофия в периферии, мелкокапельное ожирение цитоплазм, выраженное полнокровие и расширение сосудов; склероз и утолщение стенок крупных сосудов, разрастание соединительной ткани вокруг вен, сближение триад; пигмент в паренхиматозных клетках кровеносных сосудов и макрофагах а также фиброз желчных протоков.

Вывод. Таким образом, дополнительно включенный 1% железосодержащий параферроцинилфенол, эффективное средство при лечении токсического гепатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюгер А.Ф. Практическая гепатология. - М., 1987.
2. Аскарлов И.Р. и др. Химико-фармацевтический журнал. - 1988. - №5

ХУЛОСА

ТОКСИК ГЕПАТИТНИ ДАВОЛАШДА БИОХИМИК ВА МОРФОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРИ

Мирзакаримова Д.Б., Юлдашев Я.М., Абдукодиров Ш.Т., Байханова Н.Т.

Кимёвий моддалар томонидан жигарни токсик зарарланишини кўп учраши ва географик тарқалиши ноъмалумлигича қолмоқда. Медикаментоз гепатитларни учраб туриши, уларни ривожланиш даражасига, тиббий ёрдам кўрсатилиши, амалиётга янги дори препаратларининг тадбиқ қилинишига боғлиқ. Жигарни токсик зарарланиши энг аввало, маиший кимёнинг ривожланиб кетиши, алкогольни кўп истеъмол қилиш ва бошқалар билан белгиланади.

SUMMARY

FACTORS BIOCHEMICAL MORPHOLOGICAL GIVEN TOXIC HEPETITIS, DEPENDING ON TREATMENTS

Mirzakarimova D.B., Yuldashev Y.M., Abdukadirov S.T., Bayhanova N.T.

The frequency and geographical spreading toxic defeats liver, caused chemical material, an unknown. The Frequency hepatitis depends on level of the development, accessibility medical help, from organization of the selection new medicinal preparation for introducing in practical person.

ЗНАЧЕНИЕ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПЕРЕД ПЛАСТИЧЕСКИМИ ОПЕРАЦИЯМИ В ПРОКТОЛОГИИ

Наврузов С.Н., Наврузов Б.С., Шаймарданов Э.К.

Ташкентская Медицинская Академия

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, озонированный раствор.

Введение. Большое значение в исходах хирургического лечения тазового пролапса имеет предоперационная подготовка. Не вызывает сомнения роль и влияние состояния микробиоценоза при проведении влагалищных -пластических операций. Нормальная микрофлора половых путей определяет должный уровень местного иммунитета и является биологическим барьером на пути возникновения воспалительного процесса [2, 6].

Очевидно, что микробный фактор имеет неоспоримое влияние на процессы репарации ткани влагалища и отдаленные результаты после операции. При нарушенной анатомии и топографии органов урогенитального тракта, а также аноректальной дисфункции (при развитии ректоцеле, энтероцеле) развивается и длительно персистируют кольпит, бактериальный вагиноз, трофические изменения ткани влагалища и шейки матки (декубитальная язва шейки матки, пролежни стенок влагалища), что требует комплексной терапии, с учетом микробного фактора и выраженности воспалительного процесса, особенно на фоне постменопаузальной атрофии [1].

При пролапсе тазовых органов наблюдаются различные сочетания инволютивных, атрофических и воспалительных изменений стенки влагалища. Ведущим фактором является состояние васкуляризации выпавшей стенки влагалища и тазовых органов. Тяжесть атрофических и воспалительных изменений обусловлена снижением васкуляризации и соответственно изменениями слизистой оболочки в связи со смещением внутренних органов и изменением сосудистого русла [3]. Инфекционно-воспалительные осложнения после перенесенной хирургической коррекции пролапса гениталий существенно увеличивают сроки выздоровления, длительность пребывания пациентки в стационаре и стоимость лечения [4, 5, 7].

С целью предупреждения послеоперационных осложнений в комплексе предоперационной подготовки необходимо предусмотреть, кроме общеклинического и гинекологического методов обследования, изучение бактериальной флоры влагалища, цервикального канала, уретры, проведение адекватной предоперационной коррекции имеющихся нарушений микробиоценоза влагалища.

Целью настоящего исследования явилась улучшение результатов хирургического лечения тазового пролапса у женщин путем разработки оптимальных способов предоперационной подготовки.

Материал и методы исследования. Изучение результатов комплексной диагностики, предоперационной подготовки и хирургического лечения 68 рожавших женщин с заболеваниями органов малого таза, сопровождающихся тазовым пролапсом и нарушением дефекации, осуществлялось в отделении колопроктологии на базе Республиканской клинической больницы №1 МЗ РУз.

Возраст женщин составил от 26 до 65 лет, средний возраст - $47 \pm 5,3$ года. Тазовый пролапс с анальной инконтиненцией и обструктивной дефекацией был в каждой

возрастной группе, но 72,1% (49) случая выявленного пролапса приходилось на лиц трудоспособного возраста. Сочетанная патология тазовых органов, в результате их опущения, отличается большим разнообразием. У 12 (17,6%) пациенток отмечалось выпадение матки и прямой кишки.

Все пациентки в зависимости от характера предоперационной подготовки были разделены на 2 группы. Больные контрольной группы (n=37) до операции получали традиционное лечение (санация влагалища антисептическими средствами – раствором фурациллина, отваром ромашки). Пациентки основной группы (n=31) в сочетании традиционными методами получала санацию влагалища озонированным раствором.

При гинекологическом осмотре у 16 (23,5%) пациенток выявлены трофические изменения слизистой влагалища и шейки матки (декубитальная язва), лейкоплакия – 8 (11,8%), элонгация, гипертрофия и рубцовая деформация шейки матки выявлена у 28 (41,2%) женщин.

Оценка влагалищной микрофлоры по мазку (степень чистоты влагалища) по классификация F.M. Neurlien в 1910 году, предусматривает дифференциацию на четыре степени "чистоты влагалища" на основании микроскопии мазков, окрашенных по Грамму [3].

Для получения озонкислородной смеси использовали серийный сертифицированный озонатор «ОТРИ 01» серийный номер ЕУ ИА 941711, 001 производства Республики Казакстан. С озонатора озонкислородная смесь пропусклась через флакон емкостью 400 мл со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида в течение 30 минут для получения необходимой концентрации озона в растворе.

Выполнен статистический анализ операционных характеристик исследуемых методов. Статистическая обработка проводилась стандартными средствами Microsoft Excel 2003. При сравнении использовался параметрический критерий t – тест по Стьюденту и χ^2 по Пирсону. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Предоперационное обследование предусматривало гинекологический осмотр, во время которого выполняли функциональные пробы (кашлевая проба и проба Вальсальвы) для выявления стрессовой инконтиненции, которая при обструктивном мочеиспускании может иметь скрытый характер. Также определялись объективные клинические признаки, характерные для дефектов различных зон тазового дна, проводилось точное измерение величины промежности, общей длины влагалища, оценивалось состояние m. levator ani, степень расхождения их ножек и состояние мышц при закономерно развивающейся недостаточности мышц тазового дна.

По окончании лечения вновь брали отделяемое из влагалища для посева на флору с целью контроля за проведенной терапией. Проведенные исследования показали, что микрофлору влагалища у пациенток характеризовало значительное многообразие факультативных микроорганизмов, причем в 75% случаев отмечено формирование 3-5 компонентных ассоциаций. Среди представителей условно-патогенной микрофлоры наиболее часто высевались E. coli – в 29,2%. В 25% случаев выявлен Strep. faecalis. Несколько реже (в 4,2%) высевали Staph. aureus, Staph. epidermidis, Corynebacter spp. и Candida, которые встречались в 12,5% случаев.

В высокой концентрации высевались Enterococc spp. и Staph. hemolyticus, что объясняется изменением гормонального фона у пациенток в пери- и постменопаузе и

может приводить к увеличению обсеменения влагалища аэробной и анаэробной микрофлорой.

Сравнительная оценка микробного пейзажа до операции показала, что микробное состояние влагалищ женщин особо не отличились в группах сравнения ($\chi^2=2,15$, $p>0,05$) (таблица 1).

Таблица 1.

Исходное состояние количественного состава микрофлоры влагалища у пациенток с тазовым пролапсом

Степень пейзажа микробного	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
I степень	5	16,1	6	16,2
II степень	6	19,4	8	21,6
III степень	11	35,5	15	40,5
IV степень	9	29,0	8	21,6
Всего	31	100	37	100

Всем больным после осуществления гинекологического осмотра и взятия содержимого влагалища на флору и чувствительность к антибиотикам проводился курс терапии. После проведенного лечения с озонированным раствором зафиксировано значительное улучшение данных микробиоценоза влагалища в сравнении традиционной тактики ($\chi^2=4,47$, $p<0,05$), характеризующееся снижением уровня микробной контаминации в 2,6 раза. Причем, если до лечения интенсивность колонизации всех микроорганизмов превышала нормальные значения для данных микроорганизмов, то после проведенного лечения в 50% случаев концентрация микроорганизмов не превышала 2,0-3,0 IgКОЕ/г. Следует подчеркнуть, что стрептококк, стафилококк и кишечная палочка после проведенной терапии не высевались (таблица 2).

Таблица 2.

Сравнительные результаты микробного пейзажа влагалища после лечения

Микробный пейзажа влагалища	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
I степень	7	22,6	7	18,9
II степень	16	51,6	9	24,3
III степень	5	16,1	12	32,4
IV степень	4	12,9	9	24,3
Всего	31	100	37	100

Эффективность проводимой терапии также оценивали по характеру течения послеоперационного периода: температурной реакции, качественной и количественной оценке отделяемого из влагалища, макроскопической оценки послеоперационных швов, длительности послеоперационного койко-дня. Нормальная температура в послеоперационном периоде была у 30 (43,5%) женщин, у остальных 38 (56,5%)

пациенток – субфебрильная температура в среднем в течении $2,1 \pm 1,1$ дней. Макроскопически швы в области промежности – с признаками слабо выраженного перифокального отека (что соответствовало операционной травме тканей промежности и стенок влагалища), который, однако, не выявлялся уже к 3-м суткам послеоперационного периода. Следует также отметить, что в течение первых двух суток мы оставляли во влагалище введенный сразу после операции тугой марлевый тампон с левомеколем с целью профилактики образования мелких кровоизлияний и гематом. Отделяемое из влагалища скудное, серозно-геморрагического характера, без специфического запаха. Койко-дней в основной группе уменьшился на 2,6 дней в сравнении с контрольной ($t=6,54$, $p<0,05$).

Хочется особо отметить, что помимо антимикробного действия озонированного раствора оказывает определенное протекторное воздействие на поврежденные вследствие хирургического вмешательства ткани промежности и влагалища, что связано с окислительным механизмом препарата.

Таким образом, полученные нами результаты доказывают, что применение озонированного раствора с целью профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после реконструктивно-пластических операций по поводу тазового пролапса у женщин высокоэффективно и оправданно для снижения риска послеоперационных осложнений и улучшения результатов лечения.

Выводы.

1. Характер микробного пейзажа влагалища у женщин с тазовым пролапсом является весовым фактором в развитии послеоперационных осложнений.

2. Применения озонированного раствора для санации влагалища в предоперационном периоде является эффективным методом коррекции степени чистоты влагалища, резко снижая риск развития гнойно-септических осложнений тем самым, улучшает результаты хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов Р.Д. Оптимизация предоперационной подготовки, выбора метода обезболивания и ведения послеоперационного периода при трансвагинальных гинекологических операциях: Автореф. дис. канд. мед. наук. Уфа. 2003.

2. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Арушанян А.Р. Профилактика послеоперационных осложнений у женщин с дисбиозом влагалища. *Акушерство и гинекология*. 2008; 5: 53-55.

3. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методические рекомендации. М. 2005.

4. Ellington DR, Polin MR, Szychowski JM, Deng L, Richter HE. The effect of obesity on fecal incontinence symptom distress, quality of life, and diagnostic testing measures in women. *Int Urogynecol J*. 2013 May 4.

5. Sansoni J, Hawthorne G, Fleming G, Marosszeky N. The revised faecal incontinence scale: a clinical validation of a new, short measure for assessment and outcomes evaluation. *Dis Colon Rectum*. 2013 May;56(5):652-9.

6. Shah D.K., Paul E.M., Rastinehad A.R. et al. Short-term outcome analysis of total pelvic reconstruction with mesh: the vaginal approach. *J. Urol*. 2004; 171 (1): 261-263.

7. Sze E.N., Hobbs G. Relation between vaginal birth and pelvic organ prolapsed. Acte Obstet. Gynecol. Scand. 2009; 88 (2): 200-203.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПЕРЕД ПЛАСТИЧЕСКИМИ ОПЕРАЦИЯМИ В ПРОКТОЛОГИИ

Наврұзов С.Н., Наврұзов Б.С., Шаймарданов Э.К.

Целью проведенного исследования явилась оптимизация предоперационной подготовки при реконструктивно-пластических операциях, выполненных по поводу пролапса тазовых органов. Проведено количественное и качественное исследование состояния биоценоза влагалища у 68 пациенток с применением озонированного раствора. Показано, что озонированный раствор улучшает состояние биоценоза влагалища за счет снижения микробной обсемененности. Применение озонированного раствора для предоперационной подготовки может быть эффективным методом профилактики инфекционно-воспалительных осложнений и способствовать регенерации тканей после реконструктивно-пластических операций, выполненных вагинальным доступом при пролапсе тазовых органов.

SUMMARY

SIGNIFICANCE BIOCECENOSIS VAGINA BEFORE PLASTIC SURGERY IN PROCTOLOGY

Navruzov S. N., Navruzov B. S., Shaymardanov E.K.

The purpose of the conducted research was optimization of preoperative preparation at the reconstructive plastic surgeries executed concerning a prolapse of pelvic bodies. Quantitative and high-quality research of a condition of a biocenosis of a vagina at 68 patients with application of the ozonized solution is conducted. It is shown that the ozonized solution improves a condition of a biocenosis of a vagina at the expense of decrease in a microbic obsemenennost. Application of the ozonized solution for preoperative preparation can be an effective method of prevention of infectious and inflammatory complications and promote regeneration of fabrics after the reconstructive plastic surgeries executed by vaginalny access at a prolapse of pelvic bodies.

УДК 618.2+618.3-06:616.839-08

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕНИТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Негмаджанов Б.Б., Раббимова Г.Т., Курбаниязова М.З.
Самаркандский государственный медицинский институт

Ключевые слова: Генитальная инфекция, беременные, микробиоценоз влагалища, терапия

Актуальность. Генитальные инфекции - самая распространенная патология беременных, которая наблюдается в 25 - 45% случаев [2,3]. Эта проблема имеет особое значение в акушерской практике, так как ведет к осложненному течению беременности,

родов и послеродового периода, развитию инфекционно-воспалительных процессов у матери и плода, провоцирует невынашивание и недонашивание беременности [1,3]. Многие применяемые в настоящее время схемы лечения генитальных инфекций ориентированы на ликвидацию клинических симптомов, при этом не принимается во внимание возможность ауторегуляции нарушенных метаболических процессов в организме матери, не учитывается опасность антенатального повреждения плода применяемыми медикаментозными препаратами [1,4,5]. Вместе с этим, несмотря на недостаточное количество исследований в области использования энтеросорбентов для восстановления и поддержания вагинального микробиома, сочетание эфферентной и пробиотической терапии является весьма эффективным и перспективным направлением в акушерстве и гинекологии, все это диктуют необходимость поиска новых методов лечения с достаточной клинической эффективностью, не оказывающих отрицательного влияния на антенатальное развитие плода [3,4,5,6].

Цель исследования – оценить состояние микробиоценоза влагалища у беременных группы высокого инфекционного риска при комбинированной терапии с включением фитосбора и пробиотика.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 185 беременных с генитальной инфекцией в сроках гестации от 22 до 37 недель. Были сформированы 2 группы: в 1-ю (основную) группу вошли 87 женщины, которым проводили лечебно-профилактические мероприятия, включающие в себя: I этап - санация влагалища свечами «Бетадин», приемом фиточая в течение 5 дней; II этап - пероральное применение пробиотика Вагилакс и также прием фитосбора по 200 мл.3 раза в день в течение 5 дней. Во 2-ю (сравнительную) вошли 98 беременные, получившие традиционное лечение генитальных инфекций. У всех обследованных беременных проводили оценку микробиоценоза влагалища (микроскопическим, бактериологическим, методом газожидкостной хроматографии). Содержание маркеров микроорганизмов рассчитано по формулам, приведенным в работе [9].

Настоящая беременность была первой у 34 (39,1 %) беременных 1-й группы и 41 (41,8%) – 2-й группы, повторнородящих с неотягощенным акушерским анамнезом в 1-й группе было 2 (2,3%), а во 2-й группе – 4 (4,1%) пациенток. Отягощенность акушерского анамнеза встречалась у 40 (46 %) основной группы, и у 42 (42,8 %– сравнительной, т.е. почти у половины обследованных. У 5 (5,7%) беременных 1-й группы и 8 (8,2 %) – 2-й группы в анамнезе были преждевременные роды. У 48 (25,7%) женщин основной и сравнительной групп отмечались воспалительные заболевания матки и придатков неспецифической этиологии, фоновые заболевания шейки матки. У 131(70,8%) пациенток изучаемых групп до настоящей беременности были случаи генитальных инфекций (в том числе «скрытых» урогенитальных инфекций, трихомониаза).

При анализе соматической патологии выявлена высокая частота железодефицитной анемии 1 и 2-й степени (в 1-й группе – 43,1 % случаев, во 2-й – 56,3%). Заболевания почек и мочевого пузыря встречались в 1-й группе – в 43,6%, во 2 – в 35,8% случаев, заболевания желудочно-кишечного тракта в основной группе – 23,3% случаев, в группе сравнения – 25,1 %. У обследуемых женщин 1-й и 2-й групп с генитальной инфекцией аномалии прикрепления плаценты встречались у (7,8 и 4,9%), многоводие у (10,8 и 17,5%), внутриутробная гипоксия у (44,1 и 45,6%) и гипотрофия плода (12,8 и 3,9%) соответственно по группам. Характеристика применяемого фитосбора: состоит из лекарственных растений, произрастающих в Республике Узбекистан, состоящий из наземной части растения *Codonopsis Lanceolatae* [8] и

Pimpinéllaanisum L.[7], в соотношении компонентов по массе 9:1. Выбранные лекарственные растения обладают выраженным антибактериальным, антиоксидантным, антифунгицидным, иммуномодулирующим свойствами, стимулирует синтез белка, процессы клеточного роста. 5 граммов сбора заваривали в термосе и принимали по 200 мл 5-6 раз в день за 30 мин до еды в течение до 5 суток. Характеристика пробиотика Вагилак - для нормализации вагинальной микрофлоры и предотвращения рецидивов вагинальных инфекций, 1 капс. содержит пробиотические штаммы бактерий *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus reuteri* в суммарном количестве не менее 10^9 живых бактерий, выделенных из урогенитального тракта здоровых женщин ("Pharmaxx International" по официальной лицензии компании Chr. Hansen A/S (Дания). Свечи «Бетадин» Gis Pharmaceuticals, Ltd. (Венгрия) - содержит 200 мг повидон-йода, можно применять уже с 1-триместра беременности. Оказывает антисептическое, дезинфицирующее, противогрибковое и антипротозойное действие, блокируя аминокислотные группы клеточных белков бактерий, грибов, вирусов, простейших, действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии. Вагинальные таблетки «Клион Д» - комбинированный препарат с антибактериальным, противопротозойным и противогрибковым действием, в его составе содержится два активных вещества – метронидазол и миконазол по 100 мг в 1 таблетке (Gedeon Richter, Ltd. Венгрия). Вильпрафен – антибиотик - макролид для лечения хламидийной инфекции (Астеллас, Нидерланды).

Результаты исследования. Все 185 беременных 1-й и 2-й групп страдали нарушениями биоценоза влагалища. Диагностика вагинитов, вагинозов и «скрытых» урогенитальных инфекций проводилась на основании жалоб, клинической картины и лабораторных анализов.

Жалобы на различные обильные выделения из половых путей предъявляли 57 (65,5%) беременных 1-й группы и 74 (75,5 %) – 2-й группы. Жалобы на зуд и жжение в области наружных половых органов предъявляли 30 (34,5%) женщин основной группы и 25 (25,5%) – сравнительной. При изучении микробиоценоза влагалища выявлен дефицит лактобактерий, преобладание в вагинальных мазках смешанной микрофлоры в 24,32 % случаев, присутствие в мазках дрожжеподобных грибов рода *Candida* в 48,3 %, обнаружение «ключевых» клеток в 21,76 %. Результаты бактериологического исследования отделяемого цервикального канала показали отсутствие роста каких-либо микроорганизмов в случаях (32,72 %) в основной и сравнительной группах. В 42 случаях (48,3 %) в основной группе и в 43 (43,8 %) – в сравнительной был выявлен рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Стафилококки высеяны в 53 (60,9 %) случаях в 1-й группе и в 52 (59,8 %) – во 2-й. Кишечная палочка и протей обнаружены в 34 (32,1%) и в 45,9 (45 %) случаях соответственно. Различные ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов, в том числе и грибов, были выявлены в 18 случаях (9,7 %) в обеих группах в целом. Микрофлора влагалища определена стандартным бактериологическим методом в лаборатории клиники СамМИ и ГЖХ методом на приборе «Цвет 100, модель 165» с пламенно-ионизационным детектором в Самаркандском государственном университете [9].

В результате обследования среди беременных 1 и 2 групп выявлен неспецифический вагинит у 27 (31,0%) и 30 (30,6%) соответственно; бактериальный вагиноз у 18 (20,7%) и 19 (19,4 %), вагинальный кандидоз у 42 (48,3 %) и 43 (43,8%) соответственно, бактериальный вагиноз в сочетании с вагинальным кандидозом у 6 (6,9 %) и 10 (10,2 %) беременных, у 4 (4,6 %) и 9 (9,2 %) беременных микст-инфекция характеризовалась сочетанием вагиноза и вагинита, в том числе и «скрытые» урогенитальные инфекции.

Также для обнаружения «скрытых» урогенитальных инфекций были проведены исследования вагинальных мазков методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Были выявлены следующие возбудители: хламидии в 6 случаях, микоплазмы – в 7, уреаплазмы в 11 случаях в обеих группах в виде моноинфекций или ассоциированные с другими микроорганизмами.

Была разработана двухэтапная система лечебно-профилактических мероприятий. Основная группа - 87 беременных с цервико-вагинальной инфекцией с проведенной комплексной терапией, включающей в себя 2 этапа: санация влагалища применением в I-триместре свечей «Бетадин» в течение 7 дней, во 2-3 триместрах «Бетадин», «КлионД» в зависимости от нозологии по 1 свече в день 7 дней. При обнаружении возбудителей урогенитальных инфекций (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы), «Вильпрафен» по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней. Для уменьшения побочных эффектов препаратов для снятия ЭИ применяли фитосбор 200 мл 3 раза в день в течение 5 суток. После 1-го курса терапии проводили II - восстановительный этап прием пробиотика - Вагилакс перорально в течение 10 дней, и также прием фиточая в течение 5 дней по той же схеме. Группу сравнения составили 98 беременных с цервико-вагинальной инфекцией, которым проводилась традиционная терапия назначением антибактериальных препаратов для энтерального и местного применения в тех же дозах. Все беременные наблюдались в условиях женской консультации, после проведения двух этапов терапии проводили контрольные исследования.

Клиническое наблюдение в динамике лечения показало, что после комбинированной 2-этапной терапии в основной группе исчезает гиперемия слизистой влагалища и шейки матки, выделения становятся слизистыми и уменьшаются в объеме, исчезает зуд в области наружных половых органов в течение 2-3 дней, по сравнению со 2-й группой в течение 4-5 дней. При включении, кроме местного лечения, фиточая и пробиотиков слизистая становится более блестящей. Полученные данные бактериологическим и ГДХ методами согласуются между собой, причем количество маркеров микроорганизмов более точно выражено в случае определения методом ГЖХ. В динамике лечения отмечено влияние на кокковую флору влагалища. Так в 1 –й группе на фоне лечения их содержание снизилось до 25,3 % по сравнению с началом лечения. – 88,4 %, во 2-й группе до-58,2 % по сравнению с началом лечения - 82,4 %. Эффект также наблюдался и по отношению к грамотрицательным палочкам и грибам. В 1-й группе их количество после лечения уменьшилось в 3,5 раза, во 2-й группе – всего лишь в 1,1 раз. Грамположительные палочки, отражающие экологическое благополучие до лечения высевались у 35,6 % 1 группы и у 38,8 женщин 2-группы. После лечения в основной группе их число увеличилось до 64,7 %, во 2-й группе уменьшено до 32,7 % по сравнению с до лечением.

Полученные результаты определения микрофлоры влагалища бактериологическим и ГЖХ методами [9] представлены в таблице 1 и 2.

Таблица 1.

Состав микрофлоры влагалища у беременных с генитальной инфекцией в динамике лечения (в % и количество беременных)

Микроорганизмы	1 группа(n=87)		2 группа(n=98)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Роста нет	4,6 (4)	65,5(57)	7,1 (7)	32,7 (32)
Рост микроорганизмов	95,4 (83)	34,5 (30)	92,9 (91)	67,3 (66)
<i>Streptococcus</i> гр.Д.	22,9 (20)	11,5 (10)	26,5 (26)	18,4 (18)

<i>Staphylococcus epidermidis</i>	60,9 (53)	13,8 (12)	59,8 (52)	34,7 (34)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,6 (4)	-	6,1 (6)	5,1 (5)
<i>E.coli</i>	28,7 (25)	10,3 (9)	41,8 (41)	38,8 (38)
<i>Proteus spp.</i>	3,4 (3)	-	4,1 (4)	-
<i>Bacteroides spp.</i>	4,6 (4)	-	6,1 (6)	-
<i>Corynebacterium spp.</i>	13,8 (12)	10,3 (9)	7,1 (7)	9,2 (9)
Грибы рода <i>Candida</i>	48,3 (42)	13,8 (12)	43,8 (43)	40,8 (40)
Грамположительные палочки	35,6 (31)	64,7(65)	38,8 (38)	32,7 (32)

Таблица 2

Содержание маркеров (эквивалент на титр) микроорганизмов из содержимого влагалища и шейки матки методом ГЖХ в динамике лечения [9]

N	Вид микроорганизма	Маркер микроорганизма	Комбинированная терапия		Традиционная терапия	
			до	после*	до	после
3	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Гидроксиэйкозановая кислота (3h20)	$2,58 \cdot 10^{-7}$	$7,92 \cdot 10^{-3}$	$2,92 \cdot 10^7$	$8,12 \cdot 10^{-5}$
4	<i>E. coli</i>	3-оксимиристиновая кислота	$2,44 \cdot 10^{-7}$	$6,58 \cdot 10^{-2}$	$2,91 \cdot 10^7$	$4,76 \cdot 10^{-4}$
5	<i>Staphylococcus</i>	Антеизононадекановая кислота (a19)	$2,10 \cdot 10^{-8}$	$7,36 \cdot 10^{-3}$	$3,12 \cdot 10^8$	$2,64 \cdot 10^{-5}$
6	<i>Streptococcus</i>	Декановая кислота (C _{10:0})	$7,07 \cdot 10^{-9}$	$5,64 \cdot 10^{-3}$	$6,85 \cdot 10^{-9}$	$3,56 \cdot 10^{-5}$
7	Грибы рода <i>Candida</i>	Гептадеценная кислота (C _{17:1})	$7,40 \cdot 10^{-6}$	$1,68 \cdot 10^{-3}$	$6,68 \cdot 10^{-6}$	$2,34 \cdot 10^{-4}$
9	<i>Lactobacillus</i>	1-метиленоктадекановая кислота (C _{19:0})	$5,39 \cdot 10^{-3}$	$6,48 \cdot 10^{-7}$	$4,42 \cdot 10^{-3}$	$3,92 \cdot 10^{-3}$

Полученные данные согласуются между собой по частоте встречаемости и составу микроорганизмов. Как видно из таблицы 2, количество маркеров микроорганизмов более точно выражено в случае определения методом ГЖХ.

Анализ результатов терапии показал, что эффективность комплексной терапии с включением фитосбора повышает эффективность общепринятой; разработанный метод санации генитальных инфекций позволяет достаточно быстро и эффективно элиминировать патогенных возбудителей, восстановить нормальную микрофлору половых путей и добиться длительного положительного эффекта по сравнению со 2-й группой. Нормоценоз во влагалищном биотопе сохранился до родов у 75 (86,2 %) беременных основной группы и у 57 (58,2%) – сравнительной. Промежуточный тип мазка перед родами был обнаружен у 1(1,15%) женщины 1-й группы и у 18 (18,4%) 2-й группы.

Лечение проводилось под УЗИ контролем состояния плода, отрицательного влияния на плод не выявлено. На фоне лечения побочных явлений не выявлено. Данная терапия положительно повлияла на исходы беременности и родов. Так, в 1-й группе преждевременные

роды произошли у 3 (3,4 %), срочные – у 84 (96,10%) женщин, во второй группе соответственно у 7 (7,1 %) и у 91 (92,9 %). В 1 и 2-й группе дородовый разрыв плодных оболочек произошел у 24 (27,6 %) беременных и 47 (47,9 %) соответственно. Многоводие диагностировано у 17 (18,4%) женщин 1-й группы и у 24 (24,5 %) – 2-й группы. Беременность осложнилась угрозой прерывания беременности в 1-группе у 8 (9,2 %) беременных, пиелонефритом у 7 (8,0%) беременных, во 2-й группе у 24 (24,5) % и 26 (26,5%) соответственно. Живыми в 1-й группе родились ребенка 87, в сравнительной –97 . Ранний неонатальный период протекал без осложнений у 50 (57,4%) новорожденных 1-й группы и у 29 (29,6%) – 2-й группы ($p < 0,01$). Гипоксическо-ишемические поражения центральной нервной системы выявлены в 19 (21,8%) случае в 1 и в 39 (39,8 %) во 2-й группе. Пневмонии и респираторный дистресс-синдром диагностированы в 1-й группе в 2 (2,3 %) и в 3 (3,1 %) случаях соответственно, во 2-й – в 18 (18,4 %) и 15 (15,3%) случаях. Инфекционно-воспалительные осложнения (лохиометра, субинволюция матки) отмечались у 13 (14,9%) родильниц основной группы и у 22 (22,4 %) – группы сравнения.

Выводы:

1. Фито-пробиотическая терапия в комплексном лечении генитальных инфекций является высокоэффективным и безопасным методом нормализации микрофлоры и может быть рекомендована к широкому применению.
2. Включение в традиционную терапию разработанной комплексной схемы лечения генитальных инфекций, приводит к нормализации влагалищного микробиоценоза, уменьшает частоту дородового разрыва плодных оболочек в 2,9 раз, пиелонефритов в 3,2 раза, снижению частоты угрозы преждевременных родов в основной группе в 2,8 раза, по отношению к группе сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балущкина А.А., Меджидова М.К., Тютюнник В.Л. Рациональная терапия урогенитальных инфекций у беременных // Российский медицинский журнал.- 2013. - №23. - С. 1105.
2. Кисина В.И. Микробиоценоз влагалища в норме и при вагинальных инфекциях: методы его коррекции // Consilium Medicum.- №07. - 2002 - С.- 364-370.
3. Хамадянов У.Р., Абсалямова Д.Ф. Невынашивание беременности инфекционного генеза Современные подходы к лечению // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2007 – Т. 6, № 5. – С. 23-29.
4. Хамошина М.Б., Радзинский В.Е., Календжян А.С., Рубцова А.С. «Нарушения микробиоценоза урогенитального тракта: грани проблемы, перспективы коррекции и профилактики» // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2009, т.8, №5, С.69-74.
5. Чушков Ю.В. Микробиоценоз влагалища: современные возможности коррекции // Фарматека № 12 – 2012. – С. 39-44.
6. Янковский Д.С., Ширококов В.П., Антипкин Ю.Г., Татарчук Т.Ф., Дымент Г.С. Микробиом и здоровье женщины (обзор литературы). // Репродуктивна ендокринологія. - 2015. - №4 (24). – С. 13-28.
7. Al-Bayati F. A. Synergistic antibacterial activity between *Thymus vulgaris* and *Pimpinella anisum* essential oils and methanol extracts // Journal of ethnopharmacology. – 2008. – Т. 116. – №. 3. – С. 403-406.

8. He X. et al. Combined effects of probiotic fermentation and high-pressure extraction on the antioxidant, antimicrobial, and antimutagenic activities of deodeok (*Codonopsis lanceolata*) //Journal of agricultural and food chemistry. – 2009. – Т. 58. – №. 3. – С. 1719-1725.
9. Rabbimova G.T., Muhamadiev N.K. Evaluation of Microflora Features the Method of Gas-Liquid Chromatography in Pregnant Women with Infectious Risk // International Journal of Medical and Health Research www.medicalsjournals.com . Vol. 2; Issue 4; May 2016; Page No. 18-20.

ХУЛОСА
ГЕНИТАЛ ИНФЕКЦИЯСИ БЎЛГАН ҲОМИЛАДОРЛАРДА
КОМБИНИРЛАНГАН ТЕРАПИЯНИ ҚИН МИКРОБИОЦЕНОЗИ ҲОЛАТИГА
ТАЪСИРИ

Негмаджанов Б.Б., Раббимова Г. Т.,Курбаниязова М.З.

Самарқанд Давлат медицина институти

Генитал инфекциялар – ҳомиладорликда кўп кузатиладиган патология бўлиб, унинг кечиши ва оқибатига салбий таъсир кўрсатади. Ушбу мақолада генитал инфекцияси бўлган ҳомиладорларда комбинирланган терапияни қин микробиоценози ҳолатига таъсири ўрганилган. Таклиф қилинган комплекс фито-пробиотик терапия микрофлорани нормаллаштиришнинг самарадор ва хавфсиз усули бўлиб, ҳомила пардаларини туғруққача ёрилиши частотасини 2,9 марта, пиелонефрит ривожланишини 3,2 марта, қиёсий гуруҳга қараганда асосий гуруҳда муддатдан эрта туғруқ хавфини 2,8 марта камайтиради.

SUMMARY
EFFECT OF COMBINED THERAPY ON STATE MICROBIOCENOSIS
VAGINA IN PREGNANT WOMEN WITH GENITAL INFECTIONS

Negmadjanov B.B., Rabbimova G.T., Kurbaniyazova M.Z.

Samarkand State Medical Institute

Genital infection - a common pathology of pregnancy, having a negative impact on the course and outcome. The paper studied the effect of combination therapy on the state of the vagina microbiocenosis in pregnant women with genital infection. The proposed complex phyto-probiotic therapy is highly effective and safe method of normalization of microflora, reduces the frequency of prenatal rupture of membranes in 2.9 times, 3.2 times pyelonephritis, reduce the frequency of preterm labor in the study group was 2.8 times relative to the comparison group.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И УСПЕХИ ДИАГНОСТИКИ МАЛЯРИИ.
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

Норбаев Н.М., Саипов Ф.С., Мадаминов М.С., Азимов Ш.Р.,
Турсунов Б.С., Кадилова Д.К.

Научно -исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и
инфекционных заболеваний МЗ Р Уз

Малярия является одной из наиболее серьезных и трудноразрешимых проблем в странах с тропическим и субтропическим климатом [1,2,4,5,7]. Число больных,

зарегистрированных в 101 стране мира, составляет 216 млн. (ВОЗ, 2011), из них 81% - в странах Африки; умирает за год до 900 тыс. больных малярией, 91% из них также в странах Африки; 86% умерших от малярии в мире составляют дети до 5 лет. Наибольший процент летальных исходов - до 98%, приходится на тропическую малярию, вызываемую *Plasmodium falciparum* (*P.falciparum*) [8,9,10,12,14].

В 90-х годах XX века в ряде стран СНГ возникли постликвидационные эпидемии трёхдневной малярии. Причинами возврата малярии послужили социально-экономические условия, наличие беженцев из эндемичных стран, отсутствие эпиднадзора за населением и переносчиками малярии, дефицит квалифицированных медицинских кадров, лекарственных препаратов и инсектицидов. С 1998 г. в республиках Центральной Азии (ЦА) были отмечены первые случаи местной передачи малярии, а к 2002 г. их число достигло более 2000.

Благодаря принятым мерам по борьбе с малярией, при финансовой поддержке Глобального Фонда по борьбе со СПИД, туберкулёзом и малярией в 2003 - 2005 гг. вспышку удалось купировать, а число случаев резко снизить. В 2008 году в упомянутых странах было зарегистрировано только 29 местных случаев, в 2009 г. - 3 вторичных от завозных и в 2010 г. - 3 завозных и 3 местных случая трёхдневной малярии. С 2011 г. в Республике Узбекистан местная малярия не регистрируется. Прогресс, достигнутый в борьбе с малярией в республиках ЦА, предоставляет уникальную возможность - элиминировать трёхдневную малярию *Plasmodium vivax* (*P.vivax*) в остаточных очагах. Эта цель была впервые сформулирована в Ташкентской Декларации «Вперёд от борьбы к элиминации малярии» (октябрь 2005 г.) и подтверждена в резолюции совещания ВОЗ в ноябре 2007 года в Ашгабате, где указаны реальные сроки её достижения в странах Европейского региона ВОЗ – к 2015 году.

В настоящее время некоторых республиках ЦА региона эпидемиологически в отношении малярии достигнута элиминация. Уникальный опыт проведения дифференцированных комплексов лечебно-профилактических и противокомариных мероприятий приобретает большую ценность в ответственный период поддержания благополучия по малярии в этих странах.

Диагностика малярии как отрасль медицинского теоретического и практического знания является одним из приоритетных направлений во всей паразитологической диагностической практике [15,16,23]. Существует множество публикаций, поднимающих и освещающих различные проблемы маляриологии, среди которых важное место занимают вопросы диагностики малярии, т.к. от корректного диагноза зависит адекватность оказываемого лечения, соответственно и прогноз исхода болезни [17,18,19,25]. Вопрос корректной и быстрой диагностики стоит наиболее остро в случаях, когда у больного предполагается диагноз «тропическая малярия», вызываемая *Plasmodium falciparum* [20, 21]. Это связано, прежде всего, с тем, что именно при тропической малярии развиваются наиболее тяжелые и злокачественные формы болезни: например церебральная форма малярии, нередко являющаяся причиной смерти больного [22, 24,26].

Методы диагностики малярии.

На сегодняшний день световая микроскопия остается «золотым стандартом» лабораторной диагностики малярии [27,28,42]. Этот метод, успешно применяющийся на протяжении длительного времени, обоснованно считался основным и, по мнению многих авторов, таковым может надолго остаться в практике маляриологических исследований,

даже несмотря на разработку и внедрение новых альтернативных методов диагностики [29,30,31,32,47]. Согласно методическим указаниям по паразитологической диагностике малярии, подготовленным и изданным Институтом медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им.И.М Сеченова, целью исследования препаратов крови является обнаружение бесполой и половой форм возбудителя [1,33,34,35,36]. Для этого используют препараты крови, приготовленные методом «тонкого мазка» и «толстой капли», окрашенные в соответствии с методикой Романовского-Гимза [37,41,43].

В настоящее время существуют различные методы, направленные на выявление наличия малярийных паразитов в крови больного. Прежде всего, это микроскопическое исследование мазка крови больного, которое на сегодняшний день является «золотым стандартом» диагностики малярии [38,39,40]. Подобное исследование позволяет обнаружить паразитов в течение полутора двух часов после забора крови, однако этот метод не лишен некоторых недостатков: относительно низкая эффективность при незначительном количестве паразитов в мазке крови или, если они присутствуют на пороге чувствительности метода, а также трудность дифференциальной диагностики вида паразита на стадии юного трофозоида.

Наряду с микроскопическим исследованием препаратов крови в настоящее время используются так называемые экспресс - тесты [5,6,8,41]. Это удобный и быстрый способ постановки диагноза, особенно в случаях отсутствия квалифицированной медицинской помощи [7,10,28,33]. Однако, и этот вид диагностического исследования имеет определенные ограничения в эффективности, так как экспресс - тесты пока разработаны не для всех видов паразитов и значительно уступают в чувствительности стандартным паразитологическим исследованиям препаратов крови [11,12,14,42,43,44].

Современная диагностическая практика имеет множество методов, позволяющих с большей или меньшей скоростью и точностью определить вид возбудителя, вызвавшего у пациента малярию. В данной статье будут рассмотрены наиболее важные, используемые в практической медицине методы: микроскопическое исследование толстой капли и мазка крови больного на стекле, методы диагностики при помощи экспресс - тестов и методы диагностики малярии, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Представляют научный и практический интерес методы, позволяющие определить наличие генетических отклонений у лиц, подвергшихся инфекции несколькими патогенами (в частности, микст-инфекции *P.falciparum* и Эп-штейн-Барр - вирусом) не только на молекулярно-биологическом уровне (метод ПЦР), а также на цитогенетическом уровне. В этом плане важное место отводят методам метафазного кариотипирования и флуоресцентной гибридизации *in situ* - FISH (Fluorescence *in situ* hybridization) [20,45,48,49,50].

Для качественного улучшения диагностики малярии в современных условиях, наряду с использованием стандартных методов постановки диагноза, актуальным становится разработка и внедрение в практику точных молекулярно-генетических и цитогенетических методов, что поможет значительно эффективнее решать существующие научные и практические проблемы, связанные с малярийной инфекцией.

Выявление малярийных плазмодиев.

В распознавании малярии важное значение имеют данные эпидемиологического анамнез (уровень эндемии и сезон передачи возбудителей в данной местности,

возникновение болезни на протяжении 3 лет после пребывания в эндемичном очаге или на протяжении 3 мес. после гемотрансфузии или внутривенных инфузий и др.) и выявление характерных клинико-лабораторных признаков (высокая и часто приступообразная лихорадка, сплено- и гепатомегалия, анемия и панцитопения). [8,9,10,51]. Решающее значение в диагностике болезни имеет обнаружение плазмодиев в препаратах крови - толстой капле и мазке. Исследование крови на малярию проводят при первом подозрении на эту болезнь, независимо от температуры тела в момент забора крови [11,12,14,15,18,52,53].

Для паразитологического исследования используют капиллярную кровь, взятую из пальца, или венозную кровь [16,18,19,20,54].

Микроскопию препаратов крови, окрашенных по Романовскому - Гимза, проводят с использованием иммерсионной системы (окуляр 7х, объектив 90х). В каждом препарате изучают не менее 100 полей зрения (0,25 мкл крови), даже в тех случаях когда паразиты выявляются при исследовании меньшей площади препарата, что способствует более четкому изучению эритроцитарных стадий паразитов и выявлению случаев микст - инвазии [22, 23, 55, 56, 58].

Ввиду большого объема крови, изучаемого в толстой капле крови, ее исследование позволяет быстрее обнаружить малярийные паразиты и определить интенсивность паразитемии. Изучение мазка крови помогает более точно определить видовую принадлежность паразитов и стадии их эритроцитарного развития [12,14,58].

При определении вида возбудителя используют морфологические признаки плазмодиев и пораженных эритроцитов. Важное клиническое значение имеет не только видовая характеристика возбудителя, но и определение стадий их развития и численности паразитов.

Это особенно актуально для диагностики *P.falciparum* малярии, при которой наличие в крови зрелых трофозоитов и шизонтов, а также большая интенсивность паразитемии являются прогностически неблагоприятными признаками [9,11,13,33,34,54].

Интенсивность паразитемии в толстой капле крови определяют по числу паразитов в поле зрения:

- 1 - 100 плазмодиев в 10 полях зрения соответствуют 5 - 50 паразитам в 1 мкл крови (+);
- 10 - 100 плазмодиев в 10 полях зрения - 50 - 500 паразитов в 1 мкл крови (++);
- 1 - 10 плазмодиев в 1 поле зрения - 500 - 5000 паразитов в 1 мкл крови (+++);
- 10 - 100 плазмодиев в 1 поле зрения - 5000 - 50000 паразитов в 1 мкл крови (++++),
- более 100 паразитов в 1 поле зрения - более 50000 паразитов в 1 мкл крови (+++++); а также по соотношению числа паразитов и лейкоцитов в препарате с последующим перерасчетом на число лейкоцитов в 1 мкл крови.

Интенсивность паразитемии может быть вычислена и по количеству паразитов, приходящихся на 100 эритроцитов (в 10 полях зрения) При паразитемии *P.falciparum* более 100000 плазмодиев в 1 мкл или поражении более 5% эритроцитов прогноз может быть неблагоприятным у 7 - 20% больных, а при паразитемии более 500000 плазмодиев в 1 мкл крови или поражении 10% эритроцитов и более летальные исходы развиваются в 65% случаев. При *P.vivax* малярии редко поражается более 2% эритроцитов [8,9,10,12,13,14,15].

Ввиду возможности развития выраженных симптомов малярии при относительно невысоком уровне паразитемии (обычно у неиммунных лиц) однократный отрицательный

результат микроскопии крови не исключает диагноз малярии, а делает необходимым повторное исследование препаратов крови, взятых через 8 - 12 ч [1,9,11,13].

У больных с паразитологически подтвержденным диагнозом малярии микроскопию препаратов крови проводят ежедневно, при тяжелых формах *P.falciparum* малярии дважды в день до исчезновения паразитов, а затем еженедельно до 28-го дня лечения для оценки эффективности терапии. При *P.falciparum* малярии это позволяет своевременно выявлять резистентность плазмодиев к применяемому препарату. Разработаны методы экспрессного микроскопического анализа препаратов крови с использованием флюоресцирующих красителей (Quantified Buffy Coat, QBC, USA) [24,26,27].

Для экспресс-диагностики *P.falciparum* малярии эффективно использование «Parasight F» (dipstick) иммунохроматографического метода (Beckton Dickinson Advanced Diagnostics, GSA), позволяющего в течение 2 мин выявить паразитов более 60 *P. falciparum* в 1 мкл гемолизированной крови (так называемые rapid diagnostic tests — RDTs). Определенное диагностическое значение имеют выявляемые в гемограмме признаки анемии (анизопойкилоцитоз, ретикулоцитоз и др.), лейкопения и относительный лимфоцитоз.

Серодиагностика малярии включает использование НРИФ, РИФ, ИФА, РИГА и др. и имеет наибольшее значение в эндемических районах. Обнаружение в НРИФ антител к *P. falciparum* в титре 1:80 и более свидетельствует о свежей инвазии [4,5,8,10,58].

В настоящее время все более широкое применение получают методы ПЦР-диагностики малярии. В последние десятилетия в практику диагностики инфекционных болезней, в том числе и малярии, вошли высокоэффективные и чувствительные молекулярно-генетические методы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР). Источниками ДНК плазмодиев малярии для ПЦР могут служить: кровь, собранная на бумажный фильтр, препарат «толстая капля».

Дифференциальный диагноз малярии проводят с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями, острыми кишечными инфекциями, лептоспирозом, желтой лихорадкой, злокачественными формами вирусных гепатитов, тифо-паратифозными заболеваниями, бруцеллезом, сепсисом, геморрагическими лихорадками инфекциями мочевыделительной и гепатобилиарной систем, заболеваниями системы крови. Для проведения дифференциальной диагностики малярии и применяют выше описанные методы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Слюсарев А.А., Жукова С.В. Биология. – К.: вища школа, 1987. – 415с.
2. Иванова М.А., Карпов И.А. Малярия: Учебно –методич. пособие. – Минск: БГМУ, 2005. – 36 с.
3. Кассирский И.А. Клиника и терапия малярии. — М.: Медицина, 1998. — 385 с.
4. Лысенко А.Я. Маляриология. — М.: Медицина, 1999. — 239 с.
5. Баширова Д.К., Хаертынова И.М., Закиров И.Г. и соавт. Малярия //Методические рекомендации. - Казань: КГМА, 1996. - 31 с.
6. Беспятов В.Ф. Пораженность малярией групп риска коренного населения Западной Африки. Сообщение 1. Беременные женщины// Медицинская паразитология и паразитарные болезни.- Москва, 1993,- № 2. - С. 6-8.
7. Лобан К.М., Полозок Е.С. Малярия,- Москва: Медицина, 1983. - 222 с.

8. Лобан К.М., Полозок Е.С. Малярия,- Москва: Медицина, 1995. - 288 с.
9. Лобан К.М., Ефимов Л.Л., Токмалаев А.К. Современные методы лечения больных малярией//Гер.архив, 1994., №11.- С. 21-23.
10. Лысенко А.Я., Алексеева М.И., Беляев А.Е. и др. Малярия //Руководство по тропическим болезням.-М.:,1983.- С.59-130.
11. Основные методы лабораторной диагностики паразитарных болезней.// Руководство для лабораторной диагностики. - Библиотечный каталог публикаций ВОЗ, 1994,- С. 54-55.
12. Попов А.Ф., Мороков В.С., Чирков В.П. Современные представления о патогенезе тропической малярии // Казанский медицинский журнал, 1998, № 5.-С.18-19.
13. Попов А.Ф., Мороков В.С. Лечение и химиопрофилактика тропической малярии у граждан СНГ в Гвинейской Республике // Казанский медицинский журнал 1998.-№7,- С.10-11.
14. Сабатинелли Г. Ситуация по малярии в Европейском регионе ВОЗ //Медицинская паразитология и паразитарные болезни,- М.: 2000.- С. 4-7.
15. Сергеев В.П. и соавт. Клиника, диагностика, лечение малярии. Лекция, Эпид.и инфекционные болезни., 1996. № 2,- С.43-46.
16. Хайт Р. Паразитарные болезни - М, 1985.- С.60-67.
17. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. Книга 4.-М.: Медицина. 1995.
18. Руководство по эпидемиологическому надзору за малярией в СССР (Ред. В.П.Сергиев). М., 1990; часть 1, 264 с; часть 2, 135с.
19. Санитарные правила и нормы (Сан Пин 3.2.569-96). Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации. МЗРФ, 1997;15-28.
20. Рецидивы тропической малярии / Д.М. Зияева, Н.М. Ходжаева, // Здравоохранение Таджикистана – 2005. - № 4. – С. 116-119.
21. Характеристика нарушений функции печени при тропической малярии у детей / Д.М. Зияева, Н.М. Ходжаева // Вестник Авиценны. - 2006. - № 1-2. – С. 87-91.
22. Клиническая характеристика малярии в период эпидемической вспышки / Н.Ф. Файзуллоев, Н.М. Ходжаева, Д.М. Зияева // Вестник Авиценны. - 2006. - № 1-2. - С. 567-573.
23. Особенности клинического течения тропической малярии у детей / Д.М.Зияева, Н.М. Ходжаева // Вестник Авиценны. – 2006. - № 1-2. – С.573-577.
24. Особенности клинического течения трехдневной малярии у детей / Г.М. Саидмурадова, М.Г. Мамадырова, Н.М. Ходжаева // Материалы 54-годовой научно-практической конференции ТГМУ с международным участием. – Душанбе, 2006. – С. 207-208.
25. Ходжаева Н.М. Характеристика осложнений тропической малярии у детей / Н.М. Ходжаева, Д.М. Зияева // Материалы 54-годовой научно-практической конференции ТГМУ с международным участием. – Душанбе, 2006. – С. 221-222.
26. Ходжаева Н.М. Малярия у детей / Н.М. Ходжаева, Н.Ф. Файзуллоев, А.К. Токмалаев // Инфекционные болезни. – 2007. - Т.5. - № 2. – С. 88-91.
27. Диагностика и лечение малярии /А.К. Токмалаев, Т.Н. Иванова, Г.М. Кожевникова, Н.М. Ходжаева// Терапевтический архив. – 2007. – Т.79. - № 11. – С.17-20.
28. Ходжаева Н.М. Сравнительный анализ эффективности различных этиотропных препаратов при тропической малярии у детей / Н.М. Ходжаева, Д.М. Зияева // Вестник Авиценны. – 2007. - № 4. – С.102-107.

29. Ходжаева Н.М. Иммунологическая характеристика трехдневной малярии у детей / Н.М. Ходжаева, А.К. Токмалаев, Н.Ф. Файзуллоев // Здоровоохранение Таджикистана. – 2008. - №1. – С.16 – 19.
30. Ходжаева Н.М. Характеристика нарушений некоторых показателей периферической крови и гемостаза у больных трехдневной малярией / Н.М. Ходжаева, А.К. Токмалаев, Н.А. Рахматов // Вестник Авиценны. – 2008. - № 2. – С. 73-78.
31. Ходжаева Н.М. Особенности иммунологического реагирования детей раннего возраста с трехдневной малярией / Н.М. Ходжаева // Здоровоохранение Таджикистана. – 2008. - № 3. – С. 142-145.
32. Ходжаева Н.М. Функционально-метаболическая активность нейтрофилов у детей с трехдневной малярией / Н.М. Ходжаева, А.К. Токмалаев // Материалы Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. Витебск, 2008. – С.120.
33. Ходжаева Н.М. Состояние иммунорегуляторных механизмов при трехдневной малярии у детей // Н.М. Ходжаева, А.К. Токмалаев // Материалы Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. Витебск, 2008. – С.120-121.
34. Ходжаева Н.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика тропической малярии у детей в Республике Таджикистан / Н.М. Ходжаева, А.К. Токмалаев, Н.Ф. Файзуллоев // Тезисы VI Международной научно-практической конференции «Паразитарные болезни человека, животных и растений». – Витебск, 2008. – С.16-19.
35. Ходжаева Н.М. Некоторые иммунопатогенетические аспекты тропической малярии у детей / Н.М. Ходжаева, А.К. Токмалаев // Тезисы VI Международной научно-практической конференции «Паразитарные болезни человека, животных и растений». – Витебск, 2008. – С.20-23.
36. Ходжаева Н.М. Лечение тропической малярии у детей / Н.М. Ходжаева, Д.М. Зияева, А.К. Токмалаев // Инфекционные болезни. – 2008. – Т.8. - № 2. – С. 98-100.
37. Ходжаева Н.М. Особенности тропической малярии у детей раннего возраста / Н.М. Ходжаева, М.Г. Мамадырова, А.К. Асоев // Вестник Авиценны. – 2008. - №3. – С. 65-67.
38. Ходжаева Н.М. Цитокиновый профиль при малярии у детей / Н.М. Ходжаева, Н.Ф. Файзуллоев, А.К. Токмалаев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2008. - № 4. – С.22-26.
39. Ходжаева Н.М. Прогностическое значение цитокинов при малярии у детей / Н.М. Ходжаева, А.К. Токмалаев // Материалы Российской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения. – С-Пб, 2008. – С. 247.
40. Ходжаева Н.М. Малярия у детей (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение) / Учебно-методическое пособие - Душанбе: Изд-во ТГМУ, 2008. - 42 с.
41. Ходжаева Н.М. Возрастные аспекты иммунологических нарушений при тропической малярии у детей / Н.М. Ходжаева, Н.Ф. Файзуллоев // Здоровоохранение Таджикистана. – 2008. - № 4. – С. 53-57.
42. Ходжаева Н.М. Возрастные особенности тропической малярии у детей / Н.М. Ходжаева, Рахматов Н.А., Саидмурадова Г.М., Фузайлова М.С.// Вестник Авиценны. – 2009. - № 1. – С. 105-111.
43. Характеристика цитокиновой регуляции и свободнорадикального окисления при тропической малярии у детей / А.К. Токмалаев, Н.М. Ходжаева // Материалы I

Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2009. – С. 209-210.

44. Ходжаева Н.М. Основы иммунокорригирующей терапии малярии у детей / Н.М. Ходжаева, А.К. Токмалаев // Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2009. – С. 223.

45. Динамика цитохимических показателей микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов при тропической малярии у детей / А.К. Токмалаев, Н.М. Ходжаева, М.Т. Абидов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2009. - № 2. – С. 8-10.

46. Ходжаева Н.М. Иммуномодулятор Тамерит в регуляции нарушений микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов при тропической малярии / Н.М. Ходжаева, М.Т. Абидов // Вестник Авиценны. – 2009. - №2. – С. 110-114.

47. Ходжаева Н.М. Роль оксидативного стресса в иммунопатогенезе малярии у детей / Н.М. Ходжаева, П.Р. Хашимова, А.К. Токмалаев // Инфекционные болезни. – 2009. - № 4. – С 18- 22.

48. Эпидемиологическая и клиническая характеристика малярии в современных условиях Таджикистана /Х.К. Рафиев, С.П. Алиев, С.С. Каримов, Н.М. Ходжаева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2009, № 4. – С. 32-35.

49. L. Cropley, G. Pasvol., Advising the Traveller /Medicine international/ Middle eastern edition; Tropical Infection; March/April 1997,- p.51-55.

50. R.W.Gwadz, P.J.Hotez, B.Y Forew., Despommier, Dickson Detal /Parasitic Diseases/ D.D. Desprommier/ 3 rd et/ New York etc.:Springer-Verlag. 1995. XII, 333p.

51. Malaria. In: Tropical Disease Research. Progress 1995 - 1996. WHO, TDR, Geneva, 1997;41-61.

52. International Travel and Health. Vaccination requirements and health advice. WHO, Geneva, 1996;104.

53. Olliaro P, Cattani J, Wirth D. Malaria: the submerged disease. JAMA 1996;275(3):230-34.

54. Steffen R, Heusser R, Machler R et al. Malaria chemoprophylaxis among European tourists in tropical Africa: use, adverse reactions, and efficacy. Bull WHO 1990;68(3):313-32.

55. Warrel DA, Molyneux ME, Beales PF. Severe and complicated malaria,. 2nd edition Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1990;84(Suppl 2):1-65.

56. Gilles HM. Management of severe and complicated malaria. WHO, Geneva, 1991;56.

57. WHO Model prescribing information. WHO, Geneva, 1995;126.

58. Artesunate rectocaps: a life-saving intervention. TDR news 1997;53:1-2

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И УСПЕХИ ДИАГНОСТИКИ МАЛЯРИИ

Норбаев Н.М., Саипов Ф.С., Мадаминов М.С., Азимов Ш.Р.,

Турсунов Б.С., Кадирова Д.К.

Авторами в данной статье подробно изучены литературные источники по малярии в мире и в азиатских стран. Авторы статьи указывают что, малярия остается одной из наиболее серьезных и трудноразрешимых проблем в странах с тропическим и субтропическим климатом. С 2011 г. в республике Узбекистан местная малярия не регистрируется. Авторы данной статьи отмечают, что прогресс, достигнутый в борьбе с малярией в республиках ЦА, предоставляет уникальную возможность – элиминировать трехдневную малярию (*P.vivax*) в остаточных очагах. Уникальный опыт проведения

дифференцированных комплексов лечебно-профилактических и противокомарийных мероприятий приобретает большую ценность в ответственный период поддержания благополучия по малярии в этих странах. В настоящее время в некоторых республиках ЦА региона эпидемиологически в отношении малярии достигнута элиминация. Также представлены лабораторные методы исследования, которые в настоящее время являются выбором в первой линии в диагностике малярии. Отмечены методы выявления малярийных инфекций при микст ситуации, при бактериально-малярийных, а также вирусно-малярийных инвазиях. Авторами описаны современные методы диагностики малярии, их применение и интерпретация полученных результатов при диагностике малярии.

SUMMARY

MODERN PROBLEMS AND SUCCESSES OF DIAGNOSIS OF MALARIA

**Norbaev N.M., Saipov F.S., Madaminov M.S., Azimov Sh.R.,
Tursunov B.S. Kadirova D.K**

The authors in this article studied in detail the literature on malaria in the world and in Central Asian countries. The authors of the article point out that malaria remains one of the most serious and intractable problems in countries with a tropical and subtropical climate. Since 2011 in the Republic of Uzbekistan, local malaria is not registered. The authors of this article note that the progress achieved in the fight against malaria in the republics of Central Asia provides a unique opportunity to eliminate the *P.vivax* malaria in the residual foci. The unique experience of carrying out the differentiated complexes of medical, preventive and anti-mosquito activities takes on a great value during the crucial period of maintaining malaria well-being in these countries. Currently, in some of the Central Asian republics, elimination has been achieved epidemiologically against malaria. Laboratory methods of research are also presented, which are currently the first choice in the diagnosis of malaria. Methods for detecting malarial infections in case of mixed situations, with bacterial and malaria, as well as viral-malarial invasions, have been noted. The authors describe modern methods of malaria diagnosis, their application and interpretation of the results obtained in the diagnosis of malaria.

ХУЛОСА

БЕЗГАК КАСАЛЛИГИ ТАШХИСОТИНИНГ ЗАМОНАВИЙ МУОММАЛАРИ ВА ЮТУКЛАРИ

**Норбаев Н.М., Саипов Ф.С., Мадаминов М.С., Азимов Ш.Р.,
Турсунов Б.С., Кадилов Д.К.**

Макола муаллифлари безгак касаллигининг бутун дунё ва Осиё давлатларидаги адабиёт шархларини ҳар томонлама урганишган. Маколада муаллифлар безгак касаллигининг тропик ва субтропик иқлимли мамалакатларда жуда мураккаб ва бажариб булмайдиган тиббиёт муоммаси эканлигини эътироф этишган. Маълумки, Ўзбекистон Республикасида 2011 йилда буён безгак касаллиги қайд этилмаган. Макола муаллифлари МО давлатларида безгак касаллигига қарши олиб борилаётган ҳар томонлама кураш усулларининг тугри ва мутаносиб утказилганлиги оқибатида уч кунлик безгак (*P.vivax*) касаллиги элиминациясига эришилаётганлиги таъкидлашади. Ҳозирги кунда айрим МО давлатларида безгак касаллиги элиминациясига эришилган. Маколада муаллифлар безгак касаллигининг янги ва замонвий текшириш усулларини ҳам курсатиб утишган. Айниқса бактериялар ва паразитар, вирус ва паразитар

инвазиялар микст холатида кайси текширув услублари кулланилиши зарурлиги аниқ белигилаб берилган.

УДК: 616.013.22:576.8:615.33-015

ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ТЕРМОТОЛЕРАНТНЫХ КАМПИЛОБАКТЕРОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Порин А.А.^{1,2}, Кафтырева Л.А.², Бойцова А.Г.¹

1-ГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова,

2-ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

Ключевые слова: *C.coli*, *C.lari*, *C.jejuni*, антибиотикорезистентность

Термотолерантные кампилобактеры в большинстве экономически развитых стран являются доминирующими возбудителями бактериальных кишечных инфекций. Исключением являются США, где они занимают второе место, уступая только сальмонеллам. Наиболее распространены *C.jejuni*, на долю которых может приходиться более 93% изолятов. Значительно реже выделяются *C.coli*, еще реже - *C.lari*. Основным резервуаром возбудителя и источником инфекции являются куры. В связи с этим в различных странах неоднократно проводились исследования, позволяющие оценить распространение кампилобактеров среди сельскохозяйственных и синантропных птиц, а также пути снижения уровня контаминации или вероятность вторичного загрязнения при различных способах переработки и реализации продукции. В большинстве случаев кампилобактериозный колит протекает легко и быстро заканчивается полным выздоровлением. Использование антимикробных препаратов, тем более длинными курсами нетипично при данном заболевании, однако, это не означает, что изучение резистентности кампилобактеров к антибиотикам не представляет интереса.

Основные успехи в изучении кампилобактеров связаны с разработкой эффективных селективных питательных сред, содержащих различные смеси антибиотиков. Начало было положено работами М. Skirrow [3]. Его селективная добавка, состоявшая из ванкомицина, полимиксина В и триметоприма, была одной из самых «мягких». При исследовании проб с высоким уровнем сопутствующей микрофлоры эта среда не всегда эффективно сдерживала ее рост. В дальнейшем было создано несколько десятков селективных прописей, в том числе с высокой селективностью. Некоторые из них получили широкое распространение и выпускаются до сих пор в виде коммерческих препаратов. Многочисленные публикации свидетельствуют о том, что при использовании селективных сред возможно подавление части штаммов кампилобактеров, поскольку эти среды разрабатывались в первую очередь для выделения наиболее актуального вида – *C.jejuni*. Поэтому, когда в 1984 году появилась работа [4], предлагающая простой и эффективный метод выделения кампилобактеров на неселективных средах с использованием мембранных фильтров, это направление вызвало большой интерес. Проведенные нами исследования показали, что главным недостатком мембранных фильтров является их высокая сорбционная способность, приводящая к резкому снижению чувствительности метода. В дальнейшем этот недостаток нам удалось устранить, заменив процесс фильтрации на «ситование» с использованием треновых

мембран [6]. Такой подход позволил создать небольшую коллекцию штаммов кампилобактеров, с которыми был проведен ряд экспериментов по оценке коммерческих питательных сред. Все 89 штаммов *C.jejuni* выделенных от больных и птиц давали обильный рост на CCDA и угольной среде без добавления антибиотиков. При выборочном количественном контроле всхожести 8 штаммов *C.jejuni* было обнаружено, что на селективной среде во всех случаях коэффициент всхожести превышал 0,7. Для *C.coli* коэффициент всхожести у 2 штаммов из 6 составлял 0,15, что практически находится на нижней границе допустимого в соответствии с требованиями ГОСТ ISO 11133. При использовании среды Skirrow эти же штаммы показали всхожесть на уровне 0,65. Таким образом, высокий уровень ингибирования целевых микроорганизмов на одних средах и, относительно хорошая всхожесть на других, требует использования нескольких сред с различным механизмом селективного действия для первичного посева. Такая практика используется в санитарной микробиологии в соответствии с ГОСТ ISO 10272, но не предусмотрена при диагностических исследованиях. Альтернативой является использование трековых мембран, однако, это затрудняется отсутствием их коммерческого выпуска.

Определение резистентности к цефалотину и налидиксовой кислоте до сих пор используется в качестве таксономических маркеров. Многочисленные данные показывают, что такой подход может приводить к неправильной идентификации. Это связано с естественными процессами формирования антимикробной резистентности. Так, в середине 70-х годов существовала группа NARTC (Nalidixic Acid Resistant Thermophilic Campylobacter), сегодня это *C.lari*. Ключевым тестом позволяющим дифференцировать *C.coli* и *C.lari* является устойчивость последнего к налидиксовой кислоте. Сегодня устойчивостью к налидиксовой кислоте обладают многие виды. Так, 32,6% имевшихся в нашей коллекции штаммов *C.jejuni* были устойчивы к этому препарату. По литературным данным у *C.coli* в некоторых регионах резистентность к налидиксовой кислоте может превышать 60% [2]. В связи с этим тест с налидиксовой кислотой планируется исключить в новой версии ГОСТ ISO 10272, в диагностической практике «де факто» он также заменен на стабильный и информативный тест гидролиза индоксил ацетата, но по-прежнему входит в методические рекомендации 01/15702-8-34 от 26.12.2008 «Микробиологическая диагностика кампилобактериоза»

В большинстве случаев, когда мы говорим о резистентности выделенного штамма к антимикробным препаратам нас интересует выбор средства для проведения терапии. В течение длительного времени использовались различные нестандартные методики [5, 7], приводившие к получению противоречивых результатов. В настоящее время, для определения резистентности кампилобактеров к антимикробным препаратам используются рекомендации EUCAST Breakpoint tables v.7.0 [1]

Исследования проводятся на агаре Мюллера-Хинтона с 5% лошадиной крови и β -NAD. Устойчивость определяется к трем препаратам: ципрофлоксацину, эритромицину (для всех макролидов) и тетрациклину (для всех тетрациклинов). Все штаммы подразделяются на устойчивые и чувствительные (без промежуточной чувствительности). Для определения устойчивости *C.coli* и *C.jejuni* к макролидам применяют различные пограничные значения.

Стандартизация протокола определения резистентности к антимикробным препаратам имеет не только локальное значение, но и позволяет анализировать

результаты, получаемые в различных странах, что необходимо для определения тенденций развития резистентности и принятия решений по сдерживанию этих процессов. Так, практически во всех европейских странах в 2010-2013 гг. отмечалась тенденция нарастания резистентности *S.coli* к фторхинолонам, а в 2015 ряд стран заявили, об устойчивости к ципрофлоксацину 80-100% штаммов этих микроорганизмов [2].

Нарастание полирезистентности кампилобактеров ко всем значимым антибиотикам требует расширения программы контроля, поскольку вынужденное использование для терапии тяжелых форм инфекции препаратов, не входящих в перечень EUCAST.

Изучение профилей антибиотикорезистентности выделенных штаммов целесообразно еще и потому, что полученные результаты можно использовать как простой и доступный на уровне базовых лабораторий метод эпидмаркирования. Безусловно, этот метод обладает слишком низкой дискриминирующей способностью, но его реализация не требует дорогостоящего оборудования и специальной подготовки персонала.

Таким образом, современные стандартизированные процедуры изучения антибиотикорезистентности кампилобактеров к широкому кругу препаратов могут быть использованы для решения широкого круга задач.

ЛИТЕРАТУРА

1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0, 2017. <http://eucast.org>.
2. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015/EFSA Journal 2017; 15(2): 4694.doi: 10.2903/j.efsa.2017.4694
3. Skirrow M.//Brit. med. J.- 1977.- Vol. 2, № 6078.- P. 2-11.
4. Steele T., McDermott S.//Pathology.- 1984.- Vol. 16, № 3.- P. 263-265
5. Watanabe T. et al.//Jap. J. Antibiot.-1984.- Vol.37, № 6.- P.1023-1028
6. А.с. 1576558 СССР. Устройство для выделения кампилобактеров из пробы/ Бойцов А.Г., Порин А.А.- Опубл. 07.07.90.- Бюл. № 25
7. Инструкция по клинической и лабораторной диагностике кампилобактериоза.- М., 1989.- 40 с.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ТЕРМОТОЛЕРАНТНЫХ КАМПИЛОБАКТЕРОВ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ.

Порин А.А., Кафтырева Л.А., Бойцова А.Г.

Современные стандартизированные процедуры изучения антибиотикорезистентности кампилобактеров к широкому кругу препаратов могут быть использованы для решения широкого круга задач. Изучение профилей антибиотикорезистентности выделенных штаммов целесообразно еще и потому, что полученные результаты можно использовать как простой и доступный на уровне базовых лабораторий метод эпидмаркирования. Безусловно, этот метод обладает слишком низкой дискриминирующей способностью, но его реализация не требует дорогостоящего оборудования и специальной подготовки персонала.

SUMMARY

Study of resistance of thermo tolerant *Campylobacter* to antimicrobial agents

Porin A.A., Kaftyreva L.A., Boytsov A.G.

Modern standardized procedures studying *Campylobacter* antibiotic resistance to muss variety of drugs can be used to solve a wide range of tasks. The study of antibioticoresistancy of isolated strains is very useful because educt could be used as simple and free on level of basic laboratory method epidmarking. Certainly, this method has a very low discriminatory power, but its implementation does not require expensive equipment and specialized trained personal.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО НАЦИОНАЛЬНОГО СЛЕЖЕНИЯ

Маматкулов А. Р., Казакова Е.И., Ибадуллаева Н.С., Байжанов А.К.,
Мустафаева Д.А., Бригида К.С., Саматова И.Р.
НИИ Вирусологии МЗ РУз.

Синдром иммунодефицита человека (СПИД) - это пожизненная и неизлечимая инфекция, этиологическим причиной которой является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). На сегодняшний день (ВИЧ) остается серьезной мировой проблемой, в том числе и для Республики Узбекистан. По данным ЮНЭЙДС, в мире насчитывается около 37 млн ВИЧ-инфицированных лиц [1]. В Республике Узбекистан, согласно данным официальной статистики на январь 2015 было зарегистрировано 30315 лиц с ВИЧ-инфекцией и наибольшее количество инфицированных проживает в г.Ташкенте, Ташкентской, Андижанской, Самаркандской и Ферганской областях. Согласно результатам дозорного эпидемиологического надзора, проведенного в 2013 году, распространенность ВИЧ среди отдельных групп повышенного риска заражения превышает 5%. В частности, распространенность ВИЧ среди ПИН составляет 7,2%. Этот показатель определяет стадию эпидемии в республике, как концентрированную [2]. С апреля 2006 года в Республике Узбекистан проводится специфическое лечение – антиретровирусная терапия (АРТ) у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) и на начало 2015 года АРТ получали 10948 ЛЖВ. За 2014 год 2609 ВИЧ инфицированных начали прием АРВТ. Одной из важных причин неэффективности антиретровирусной терапии является лекарственная устойчивость ВИЧ к АРТ. В настоящее время во всем мире мониторинг лекарственноустойчивых (резистентных) к антиретровирусным препаратам штаммов ВИЧ является одним из приоритетных направлений. Накоплен огромный объем информации касательной тех или иных мутаций приводящих к устойчивости к конкретным АРВ препаратам [3, 4]. Распространение штаммов ВИЧ, резистентных к АРВ препаратам может снизить эффект применения АРВ терапии и привести к увеличению смертности от ВИЧ-инфекции. Поэтому определение лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам является важным дополнением в общей схеме противовирусной терапии, так как в большинстве случаев позволяет объяснить причину неэффективности терапии и назначить оптимальную комбинацию препаратов [5, 6, 7, 8, 9].

Учитывая то, что с 2014 году закупка АРВ препаратов будет осуществляться Правительством Республики Узбекистан, для повышения экономической эффективности и улучшения качества жизни ЛЖВ слежение за ВИЧ резистентностью становится особенно актуальным.

Материалы и методы. *Критерии отбора больных и выборка.* Решающим критерием отбора больных являлись показатели вирусной нагрузки не менее 1000 копий/мл. В когорте пациентов получающих терапию это свидетельствовало о неуспехе лечения, а также в обеих когортах было обусловлено чувствительностью тест системы.

Методология расчета выборки со всех учреждений проводилась в соответствии с рекомендацией ВОЗ [10, 11], подразумевающей репрезентативные выборки со всех областных центров по борьбе со СПИД, Республиканского центра по борьбе со СПИД и Ташкентского городского центра по борьбе со СПИД (Таблица 1). В 2014 году По данной методологии, в странах с небольшим количеством учреждений, предоставляющих АРТ (15 и менее), в выборке участвуют все учреждения. Рекомендованный общий объем выборки для АРТ-наивных пациентов составляет 254 ЛЖВ, и для пациентов, находящихся на терапии в течение 12 месяцев, – 364 ЛЖВ. Распределение выборки по учреждениям производилось по методу пропорциональности нагрузки (Probability proportional sampling, PPS), что означает, что если по всей стране на одну клинику приходится 25% всех пациентов начавших терапию в предыдущем году, 25% от общей минимальной выборки, должно приходится на эту клинику. Ввиду сравнительно небольшого количества центров, предоставляющих АРТ, расчет выборки был упрощен [10].

Лабораторные методы. Исследование мутаций резистентности осуществляется методом циклического секвенирования образца плазмы крови пациента с ВИЧ. Использовались наборы по генотипированию ВИЧ на наличие резистентных мутаций в генах обратной транскриптазы и протеазы (АмплиСенс® ВИЧ-генотип-EPH), производства InterLabService - Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Россия. Расшифровка ампликонов осуществлялась на автоматическом генетическом анализаторе Applied Biosystems ABI prism 3500.

Анализ данных. После получения результатов секвенирования сырые данные обрабатывались при помощи программы Deona. Затем последовательности генного кода в формате Fasta загружались для дальнейшего анализа на сайт Стенфордского университета, предназначенный для анализа мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ - <http://hivdb.stanford.edu> [4].

Результаты исследования. В исследование было включено 756 случаев, 43 случая составили дети до 18 лет, средний возраст которых составил 9,4 года (от 3 до 15 лет). Все случаи были собраны в НИИ вирусологии и РЦСПИД. В итоге, общее количество случаев, соответствующих критериям включения в исследование, составило 713 случаев (344 в АРТ-наивных и получающих АРТ - 369). Средний возраст пациентов в обеих группах составил 36,68 лет (от 18 до 65 лет), средний возраст мужчин и женщин – 38,42 и 35,16 лет соответственно. По анкетным данным регистрировались только следующие пути инфицирования – парентеральный, половой, вертикальный и также «неизвестный» путь заражения. Среди женщин половой путь инфицирования превалировал над парентеральным – 48,2% и 30,26%.

Показатели вирусной нагрузки значительно варьировали от 500 до $1,33 \cdot 10^8$, медиана (первый и третий квартили) составили – 17996 (3310 - 123374) РНК/мл. Средний показатель CD-4 среди пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, составил $279,02 \pm 167,11$.

Среди пациентов, получающих антиретровирусную терапию (n-360), медианная длительность терапии (первый и третий квартили) составила 17 месяцев (11-29 мес). Самая длительная терапия, попавшая в выборку, достигала 112 мес (9,3 года). Были представлены все действующие в Республике схемы терапии.

Таблица 1.
Распределение всех пациентов, включенных в исследование,
по путям заражения и полу

Путь передачи ВИЧ	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	Трансгендер*	Всего
Парентеральный	128 (38,55%)	115 (30,26%)	0	243 (34,08%)
Половой	120 (36,14%)	184 (48,42%)	1 (100%)	305 (42,78%)
Вертикальный	0	1 (0,26%)	0	1 (0,14%)
Неизвестно	84 (25,30%)	80 (21,05%)	0	164 (23,00%)
Всего	332 (100,0%)	380 (100%)	1 (100%)	713 (100%)

*Пациент после серии пластических операций по смене пола, получающий АРТ, а также на гормональной терапии

В основном в выборке были представлены схемы, состоящие из 2НИОТ+1ННИОТ – первая линия, а также схемы, содержащие лопинавир бустированный ритонавиром – 2НИОТ+1ИП. Наиболее часто в выборке попадались схемы, содержащие ламивудин (93,5%): TDF+3ТС+EFV (21,14%), AZT+3ТС+EFV (20,60%), AZT+3ТС+NVP (11,65%), TDF+3ТС+NVP (7,05%) и т.д. Схемы второй линии, содержащие ингибитор протеазы – лопинавир – в выборке составили 15,18% от общего количества. В одном случае была обнаружена схема, содержащая два НИОТ, и в одном случае пациент получал один препарат – тенофовир (

Таблица 2).

Таблица 2.
Распределение схем АРТ принимаемых пациентами с зафиксированным
неуспехом на момент сбора материала.

Схема	2НИОТ+1ННИОТ (82,93%)	3НИОТ (0,54%)	2НИОТ+1ИП (15,18%)	2НИОТ (0,27%)	1 НИОТ (0,27%)	Всего
ABC+3ТС+EFV	20 (6,54%)	-	-	-	-	20 (5,46%)
ABC+3ТС+LPV	-	-	12 (21,43%)	-	-	12 (3,28%)
ABC+3ТС+NVP	11 (3,59%)	-	-	-	-	11 (3,01%)
ABC+DDI+LPV	-	-	2 (3,57%)	-	-	2 (0,55%)
ABC+TDF+FTC	-	1 (50,00%)	-	-	-	1 (0,27%)
AZT+3ТС	-	-	-	1 (100%)	-	1 (0,27%)
AZT+3ТС+ABC	-	1 (50,00%)	-	-	-	1 (0,27%)
AZT+3ТС+EFV	76 (24,84%)	-	-	-	-	76 (20,77%)
AZT+3ТС+LPV	-	21 (37,50%)	-	-	-	21 (5,74%)
AZT+3ТС+NVP	43 (14,05%)	-	-	-	-	43 (11,75%)
TDF	-	-	-	-	1 (100%)	1 (0,27%)
TDF+3ТС+EFV	78 (25,49%)	-	-	-	-	78

						(21,31%)
TDF+3TC+LPV	-	-	9 (16,07%)	0	-	9 (2,46%)
TDF+3TC+NVP	26 (8,5%)	-	0	-	-	26 (7,1%)
TDF+FTC+EFV	47 (15,36%)	-	0	-	-	47 (12,84%)
TDF+FTC+LPV	-	-	12 (21,43%)	-	-	12 (3,28%)
TDF+FTC+NVP	5 (1,36%)	-	-	-	-	5 (1,37%)
Всего	306	2 (100%)	56 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	366 (100%)

Из всех полученных образцов успешно была определена нуклеотидная последовательность в гене *pol* в 417 образцах. Из них 394 образца, отвечающие критериям включения по возрасту (≥ 18 лет), были разделены на первую (АРТ-наивные) и вторую когорту (получающие АРТ) – 258 и 136 соответственно. С помощью Стэнфордской базы данных удалось определить типовую и субтипую принадлежность 375 полученных вирусных консенсусов [12, 13].

Среди них преобладали циркулирующая рекомбинантная форма CRF_02AG (52,27%) и субтип А1 (38,40%). В единичных случаях были представлены субтипы G, В, С. Оставшиеся 7% составляют потенциально уникальные рекомбинантные формы, исследование которых требует дальнейшего глубокого анализа (Диаграмма 1) [7, 14, 15, 16, 17]

Для оценки уровней лекарственной устойчивости использовалась программа Deona, по которой были определены следующие уровни – высокий уровень устойчивости, средний уровень устойчивости, низкий уровень устойчивости, потенциально низкий уровень устойчивости и чувствительный (Диаграмма 2).

В когорте пациентов, не получавших антиретровирусную терапию, общее количество значимых мутаций не превышало 2,7%. Единично встречались М41L, М46L, I85V. Преобладала мутация К103N (1,8%), снижающая чувствительность к невирапину и эфавиренцу.

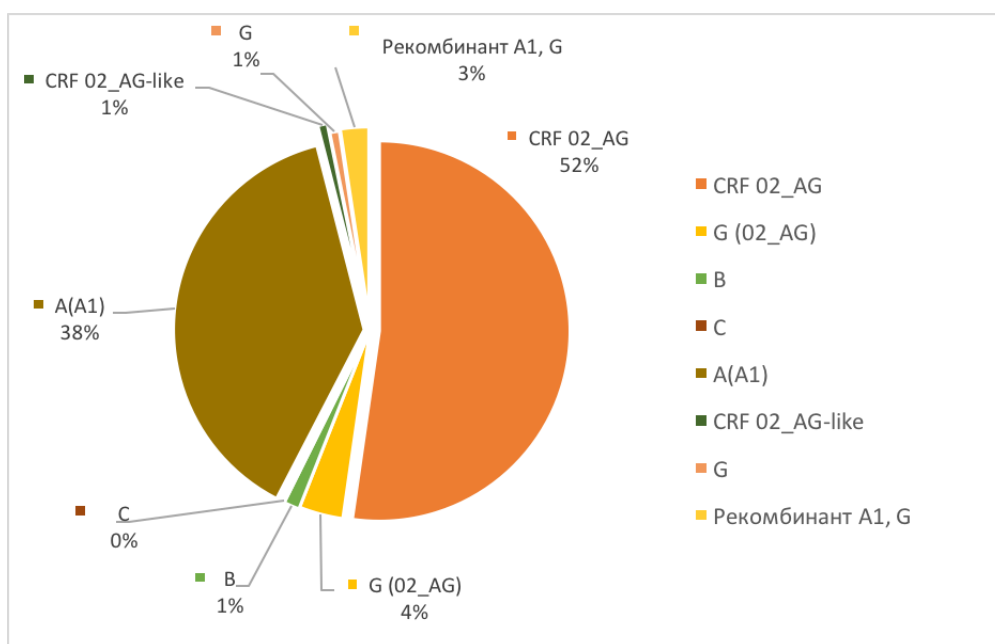


Диаграмма 1. Распределение субтипов и рекомбинантных форм выявленных в выборке (n-375).

Обсуждение. Показатель распространенности первичной резистентности свидетельствует о низкой распространенности резистентности в популяции ЛЖВ [9]. Учитывая крайне низкий уровень распространенности первичной лекарственной устойчивости наибольший интерес для нас представляет распространенность резистентности в когорте пациентов, получающих АРТ. Среди них чаще всего была представлена высокая устойчивость к следующим препаратам класса НИОТ - ламивудин - 49,57%, эмтрицитабин 49,57%, абакавир - 27,35%, диданозин - 26,50%, тенофовир - 20,51%. Чувствительность к зидовудину остается наиболее распространенной – 88,89%. К препаратам класса ННИОТ, таким как невирапин и эфавиренц, распространенность высокого уровня резистентности наиболее высокая, 62,39% и 57,26% соответственно. Из ингибиторов протеазы в Республике ограничено используется только лопинавир/ритовирин и высокая резистентность к данному препарату не распространена – 0,74% [18]. Из основных мутаций устойчивости к препаратам класса НИОТ наиболее часто была представлена значимая мутация в 184-й позиции – M184V/I – 43,59%/4,27%, которая обуславливает резистентность к ламивудину и эмтрицитабину, а также не-тимидин-аналоговая (Non-TAMs) мутация K65R – 12,82% приводящая к устойчивости к ABC, TDF, d4T и ddI. Обе – M184V и K65R как по отдельности, так и вместе повышают чувствительность вирусной популяции к зидовудину (AZT) [3, 19].

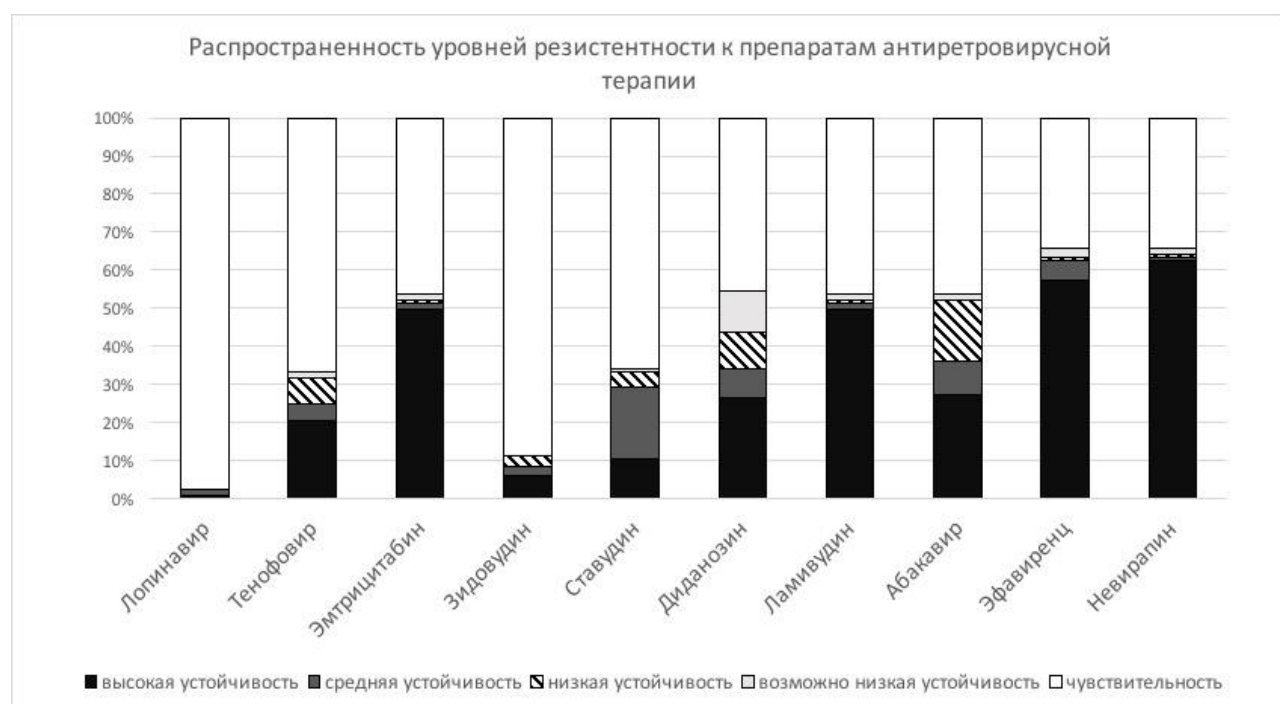


Диаграмма 2. Частота распространенности различных уровней устойчивости к препаратам антиретровирусной терапии, используемым в Узбекистане

Аналогичная мутация из группы non-TAMs - Y115F (8,55%) в синергизме с K65R обуславливает устойчивость к абакавиру. Классические тимидин-аналоговые мутации - M41L (4,27%), D67N (5,13%), K70R (0,85%), K70E (1,71%), L210W (1,71%), T215Y/F (2,56%/2,56%) и K219E (4,27%), которые приводят к нечувствительности к зидовудину и ставудину, вполне закономерно представлены ограничено.

Из значимых мутаций к препаратам класса ННИОТ распространены были следующие: K103N – 23,93%, G190S – 22,22%, Y181C – 17,95%, K101E – 13,68%

(Диаграмма 3). В соответствии с данными Стэнфордской базы, K103N доказанно снижает чувствительность к невирапину и эфавиренцу в 50 и 20 раз, соответственно. G190S и Y181C также более чем в 50 раз повышают устойчивость к NVP и EFV [4, 20]. Ввиду невысокой распространенности препаратов класса ингибиторов протеазы (ИП), мутации резистентности к лопинавиру встречались гораздо реже. Неполиморфная мутация M46I (1,47%), обычно формирующаяся в комбинации V32I, I47V (0,74%), L76V (0,74%), I84V (0,74%), приводит к устойчивости ко всем препаратам класса ИП, включая лопинавир. Все указанные мутации встречались в единичном количестве, что указывает на высокий потенциал дальнейшего использования ингибиторов протеазы в нашем регионе [21].

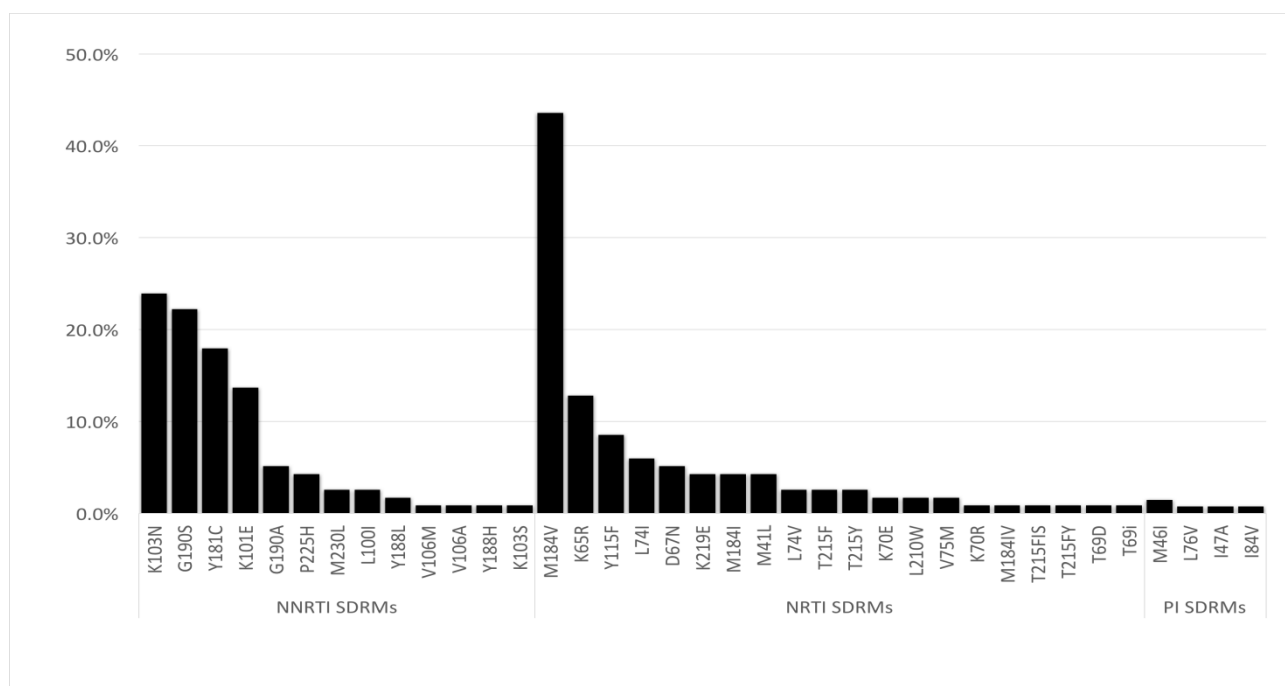


Диаграмма 3. Распространенность значимых мутаций в когорте пациентов, получающих антиретровирусную терапию

ЛИТЕРАТУРА

1. UNAIDS, “HIV/AIDS Fact sheet 2016,” 2016.
2. UNAIDS, “Национальный доклад о ходе выполнения декларации о приверженности делу борьбы с ВИЧ/СПИД специальной сессии генеральной ассамблеи ООН. Республика Узбекистан,” 2015.
3. R.W. Shafer, “Rationale and uses of a public HIV drug-resistance database,” J. Infect. Dis., vol. 194 Suppl, no. Supplement_1, pp. S51-8, 2006.
4. S.Y. Rhee, “Human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease sequence database,” Nucleic Acids Res., vol. 31, no. 1, pp. 298–303, Jan. 2003.
5. M.R. Jordan, D. E. Bennett, S. Bertagnolio, C. F. Gilks, and D. Sutherland, “World Health Organization surveys to monitor HIV drug resistance prevention and associated factors in sentinel antiretroviral treatment sites,” Antivir. Ther., vol. 13 Suppl 2, pp. 15–23, 2008.
6. J.W. Tang and D. Pillay, “Transmission of HIV-1 drug resistance,” J. Clin. Virol., vol. 30, no. 1, pp. 1–10, 2004.
7. M. Bobkova, “Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR,” AIDS Rev., vol. 15, no. 4, pp. 204–12, 2013.
8. C.A. Velasco-de-Castro, B. Grinsztejn, V. G. Veloso, F. I. Bastos, J. H. Pilotto, N. Fernandes, and M. G. Morgado, “HIV-1 diversity and drug resistance mutations among people

- seeking HIV diagnosis in voluntary counseling and testing sites in Rio de Janeiro, Brazil,” *PLoS One*, vol. 9, no. 1, pp. 1–8, 2014.
9. WHO, “WHO HIV Drug Resistance Report 2012,” p. 84, 2012.
 10. WHO, Surveillance of HIV drug resistance in adults initiating ART (Pre-treatment HIV drug resistance). 2014.
 11. WHO, Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART (Acquired HIV drug resistance). 2014.
 12. D.Struck, G. Lawyer, A.-M. Ternes, J.-C. Schmit, and D. P. Bercoff, “COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 42, no. 18, pp. e144–e144, Oct. 2014.
 13. R.Hamkar, M. Mohraz, S. Lorestani, A. Aghakhani, H.-H. M. Truong, W. McFarland, M. Banifazl, A. Eslamifar, M. Foroughi, A. Pakfetrat, and A. Ramezani, “Assessing subtype and drug-resistance-associated mutations among antiretroviral-treated HIV-infected patients.,” *AIDS*, vol. 24 Suppl 2, no. 69, pp. S85-91, 2010.
 14. I.Lapovok, E. Kazennova, V. Laga, A. Vasilyev, A. Utegenova, A. Abishev, N. Dzissyuk, M. Tukeev, and M. Bobkova, “Short communication: molecular epidemiology of HIV type 1 infection in Kazakhstan: CRF02_AG prevalence is increasing in the southeastern provinces.,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 30, no. 8, pp. 769–774, 2014.
 15. E.Kazennova, V. Laga, I. Lapovok, N. Glushchenko, D. NeshumaeV, A. Vasilyev, and M. Bobkova, “HIV-1 genetic variants in the Russian Far East.,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 30, no. 8, pp. 742–752, 2014.
 16. P.B. Baryshev, V. V. Bogachev, and N. M. Gashnikova, “Genetic characterization of an isolate of HIV type 1 AG recombinant form circulating in Siberia, Russia,” *Arch. Virol.*, vol. 157, no. 12, pp. 2335–2341, 2012.
 17. F.Kurbanov, M. Kondo, Y. Tanaka, M. Zalalieva, G. Giasova, T. Shima, N. Jounai, N. Yuldasheva, R. Ruzibakiev, M. Mizokami, and M. Imai, “Human immunodeficiency virus in Uzbekistan: epidemiological and genetic analyses.,” *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, vol. 19, no. 9, pp. 731–8, 2003.
 18. K.Steegen, M. Bronze, M. A. Papathanasopoulos, G. van Zyl, D. Goedhals, C. Van Vuuren, W. Macleod, I. Sanne, W. S. Stevens, and S. C. Carmona, “Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance in Patients Who Are Not Responding to Protease Inhibitor–Based Treatment: Results From the First National Survey in South Africa,” *J. Infect. Dis.*, vol. 214, no. 12, pp. 1826–1830, Dec. 2016.
 19. М.Р. Бобкова, Лекарственная устойчивость ВИЧ. 2014.
 20. T. de Oliveira, K. Deforche, S. Cassol, M. Salminen, D. Paraskevis, C. Seebregts, J. Snoeck, E. J. van Rensburg, A. M. J. Wensing, D. A. van de Vijver, C. A. Boucher, R. Camacho, and A. M. Vandamme, “An automated genotyping system for analysis of HIV-1 and other microbial sequences,” *Bioinformatics*, vol. 21, no. 19, pp. 3797–3800, 2005.
 21. Л.В. Петрова, Н. Е. Деметьева, and А. А. Яковлев, “Проблема резистентности к антиретровирусным препаратам в терапии ВИЧ-инфекции в результаты ее определения у ВИЧ-инфицированных больных по материалам ГИБ № 30 имени С.П. БОТКИНА,” *Вестник Санкт-Петербургского Университета*, no. 2, pp. 59–67, 2008.

РЕЗЮМЕ

В условиях все более широкого распространения антиретровирусной терапии среди ЛЖВ в Узбекистане вопрос мониторинга лекарственной устойчивости ВИЧ в национальном масштабе становится актуальным. В 2015 году со всех областей республике было собрано 713 образцов от взрослых пациентов (344 в АРТ-наивных и 369 - получающих АРТ). Из них был успешно секвенирован участок Pol у 375 пациентов >18 лет. В когорте пациентов, не получавших АРТ, общее количество значимых мутаций не превышало 2,7%. Длительность терапии среди пациентов на АРТ составила 11-29 мес. Из

препаратов класса НИОТ чаще всего была представлена высокая устойчивость к AZT – 88,89%, в то время как ЗТС - 49,57%, FTC - 49,57%, ABC - 27,35%, DDI - 26,50%, TDF - 20,51%. К препаратам класса ННИОТ, таким как невирапин и эфавиренц, распространенность высокого уровня резистентности наиболее высокая, 62,39% и 57,26% соответственно. Из ИП ограничено используется только LPV/r и высокая резистентность к данному препарату не распространена – 0,74%.

Из субтипов вируса преобладали CRF_02AG (52,27%) и субтип A1 (38,40%).

Данные исследования указывают на высокий потенциал использования ингибиторов протеазы в Узбекистане. Полученный успешный опыт диагностики ЛУ необходимо применять как в эпидемиологических целях, так и в рутинной клинической практике, для индивидуализации лечения.

SUMMARY

As antiretroviral treatment coverage is expanding among PLHIV the monitoring of drug resistance in Uzbekistan becomes a issue of national importance. In a nationwide study totally 713 blood samples were collected from adult patients (344 ART-naive and 369 – those on ART) with 375 of them Pol gene successfully. In ART-naive cohort, total number of SDRMs did not exceed 2.7%. The median duration on therapy was 11-29 months. High resistance against NRTI class drugs was most prevalent against AZT – 88.89%, with less prevalent against ЗТС – 49.57%, FTC – 49.57%, ABC – 27.35%, DDI – 26.50%, TDF – 20.51%. The prevalence of high resistance against NNRTI class, such as nevirapine and efavirence, 62.39% и 57.26% respectively. PIs are represented as LPV/r and high resistance to this preparation is a very low prevalence – 0.74%.

The HIV subtypes were majorly presented as CRF_02AG (52.27%) and a subtype A1 (38.40%). The study results reveal high potential for further use of PIs in Uzbekistan. The successful implementation experience should be used for epidemiologic purposes as well as in routine clinical practice to individualize the therapy.

ХУЛОСА

Ўзбекистонда ОИВ инфекцияси билан яшовчи инсонлар орасида ретровирусга қарши давонинг кенг тарқалганлиги шароитида одам иммунтанқислиги вирусининг дорига чидамлилигини кузатиш миллий миқёсда долзарб бўлиб қолмоқда. 2015 йилда Республикамизнинг барча вилоятлари катта ёшли беморларидан 713 та намуна йиғилди (344 та ретровирусга қарши даво олмаган ва 369 та ретровирусга қарши даво олаётганлар). Улардан 375 та 18 ёшдан катта беморларда муваффақиятли равишда Pol қисм секвенация қилинди. Ретровирусга қарши даво олмаган беморлар гуруҳида, ахамиятга молик мутациялар умумий ҳисобда 2,7%дан ошмади. Ретровирусга қарши даво олаётган беморларнинг даволаниш давомийлиги 11-29 ойни ташкил этди. Қайталама транскриптазининг нуклеозидли ингибиторлари синфи воситаларидан юқори даражада барқарорлик AZT га 88,89%да аниқланди, синфнинг қолган вакилларида ЗТСга 49,57%да, FTCга 49,57%да, ABCга 27,35%да, DDIга 26,50%да ва TDFга 20,51%да барқарорлик аниқланди. Қайталама транскриптазининг нонуклеозидли ингибиторлари синфига қирувчи воситаларидан эфавиренцга 62,39%да, невирапинга эса 57,26%да чидамлилик тасдиқланди. Протеази ингибиторларидан чекланган равишда фақат LPV/r қўлланилади, ушбу воситага юқори чидамлилик (0,74%) тасдиқланмади.

Вирус субтипларидан CRF_02AG (52,27%) ва A1 (38,40%) устиворлик қилди. Ушбу тадқиқотлар Ўзбекистонда протеаза ингибиторларининг юқори салоҳияти сақланганлигини кўрсатади.

Дори воситасига чидамлиликини ташхислаш бўйича олинган муваффақиятли тажрибани эпидемиологик мақсадларда ҳамда давони индивидуаллаштириш учун мунтазам клиник амалиётда қўллаш зарур.

УДК: 579.6

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЛОСТИ НОСА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В.

**Ражабов А.Х., Амонов Ш.Э., Иноятова Ф.И.
РСНПМЦП, ТашПМИ**

Ключевые слова: ВГВ, риносинусит, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*

Воспалительные заболевания в оториноларингологии составляют около 87% [11]. В патогенезе этих заболеваний этиологическую роль играют различные бактерии, но преимущественно: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [1,3]. В этой связи включение антибактериальных препаратов в схемы патогенетической терапии оправдано. Однако в настоящее время борьба с инфекцией представляет большие трудности. Обусловлено это в большей мере резистентностью микроорганизмов к антибактериальным препаратам [8].

Немаловажную роль в клиническом течении и возникновении осложнений хронического риносинусита (ХР) играет микробный фактор полости носа и околоносовых пазух (ОНП). По данным ряда авторов основными возбудителями ХР до настоящего времени являются стрептококки и стафилококки [4, 5, 8].

Доминирующим возбудителем ХР стрептококки, токсин которых способен нарушать процесс окислительного фосфорилирования в митохондриях гепатоцитов, вследствие чего происходит утяжеление коморбидных заболеваний печени [3,7,12,].

С внедрением в медицинскую практику антибиотиков внимание к противовоспалительным препаратам значительно ослабло, а сфера их применения необоснованно сузилась. Однако более чем 50-летний опыт применения антибиотиков не смог сдержать увеличения распространенности местных инфекционных процессов, не сократил срок лечения гнойных заболеваний [7].

Исходя из вышеизложенного, нами преследовалась **целью** настоящего исследования явилась изучение микробиологический пейзаж ХР у детей больных ХГВ.

Материалы и методы.

Для достижения поставленных задач нами обследовались 77 больных детей в возрасте от 3 до 18 лет. Из них: 34 больных с хроническим риносинуситом в сочетании с хроническим гепатитом В (основная группа), 22 больных были с хроническим риносинуситом (1 группа сравнения), 21 больных с хроническим гепатитом В (2 группа сравнения).

Больные получали лечение в отделение врожденных и приобретенных заболеваний ЛОР органов и в отделение гепатологии Республиканского специализированного научно-практического центра педиатрии МЗ РУз. Подробно изучены жалобы и анамнез больных, общий осмотр, эндоскопия и микроскопия ЛОР органов. Микрофлора полости носа и ОНП нами изучена предварительно до проведения лечения и после его завершения. Всего

обследовано 77 случаев (из них: 34 больных – из основной группы, 22 - первая сравнения, 21 - вторая сравнения).

Изучение видового состава микробной флоры выявляло неоднородности ее характера. В то время, анализ полученных результатов позволил выявить определение закономерности роста микроорганизмов. Установлено, что микробный пейзаж полости носа у детей основной группы составляло - у 14 (41,1%) больных - монофлорой, а ассоциации микрофлор обнаружены у 20 (58,9%).

Данные по составу выделенной микрофлоры приведены в таблице 1 .

Как видно из таблицы 1 у всех групп больных в основном превалировал *streptococcus pneumoniae* и *staphylococcus aureus*. Так, у больных основной группы *streptococcus pneumoniae* регистрировался у 15 (44,2%) случаев, это в 2,0 раза больше чем первой сравниваемой 7 (31,8%) и в 5,0 раза больше чем у больных второй сравниваемой группы 3 (14,2%).

Отмечено также *staphylococcus aureus* у детей основной группы –9 (50,0%) больных, а у больных первой сравниваемой группы выявлено в 2,4 раза реже 7 (31,8%) и в 4,25 раза реже у больных второй сравниваемой группы 4 (19,0%). Далее следовали *streptococcus piogenes*+*staphylococcus aureus* – 11,8±5,5%; 13,6±7,3% и 4,8±4,6%, *staphylococcus epidermidis* – 5,9±4,0%; 4,5±4,4%, и 9,5±6,4%, *pseudomonas aeruginosa* обнаружены у всех группы больных одинаково. У больных основной группы ассоциации микрофлор регистрировалось больше, чем больных группы сравнений.

Таблица 1.

Микрофлора полости носа у обследованных больных

Микроорганизмы	Количество штаммов					
	Первая сравниваемая, n=22		Вторая сравниваемая, n=21		Основная группа, n=34	
	абс	% ± m	абс	% ± m	абс	% ± m
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	18,2±8,2	2	9,5±6,4	2	5,9±4,0
<i>Streptococcus piogenes</i>	1	4,5±4,4	1	4,8±4,6	2	5,9±4,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	13,6±7,3	1	4,8±4,6	2	5,9±4,0
<i>Streptococ.+pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	3	13,6±7,3	1	4,8±4,6	4	11,8±5,5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	9,1±6,1	1	4,8±4,6	1	2,9±2,9
<i>Peptostreptococcus</i>	2	9,1±6,1	0	0	2	5,9±4,0
<i>Haemophilus influenza</i>	1	4,5±4,4	1	4,8±4,6	1	2,9±2,9
<i>Staphyloc. epidermidis</i>	1	4,5±4,4	2	9,5±6,4	2	5,9±4,0
<i>Peptococcus</i>	1	4,5±4,4	0	0	2	5,9±4,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4,5±4,4	1	4,8±4,6	1	2,9±2,9
<i>Bacteroides</i>	0	0	0	0	1	2,9±2,9

Streptococ.pneumoniae+ staphyloc. epidermidis	0	0	0	0	4	11,8±5,5
Staphylococcus epidermidis + staphyloc. aureus	0	0	0	0	3	8,8±4,9
Peptostaphylococcus	0	0	0	0	2	5,9±4,0
Haemofilus influenza+Streptococ.pneum oniae	0	0	0	0	3	8,8±4,9
Clostridium perfringens+ Streptococ.pneumoniae+ Enterococcus	0	0	0	0	2	5,9±4,0
Всего	19	86,4±7,3	10	47,6±10,9	34	100,0

Сравнительный анализ полученных данных показывает, что у всех обследованных больных достаточно высокий уровень обнаружения аэробной микрофлоры 67 (87,1%), анаэробная микрофлора составляла 10 (12,9%). Наши данные соответствуют с данными других авторов [14, 81, 185].

Нами также изучена чувствительность основных возбудителей ангины к антибиотикам и антисептикам. В качестве тест-культур использовали микроорганизмы, наиболее часто выделяемые при ХТ: streptococcuspiogenes (24 штаммов), staphylococcusaureus (22 штаммов), bacteroides (14 штаммов), peptococcus (12 штаммов).

В таблице 3.10 представлены результаты определения чувствительности основных возбудителей ХТ к антибактериальным препаратам.

Изучение чувствительности выделенных микробных штаммов к антибиотикам показало, что наибольшей чувствительностью аэробные возбудители хронического тонзиллита (стрептококки и стафилококки) обладают к бензилпенициллину и ампициллину, в то же время их чувствительность к другим препаратам пенициллинового ряда (оксациллин, диклоксациллин) была невысока.

Весьма активными оказались цефалоспорины (клафоран, цефтриаксон, цефотаксим, цефазолин, цефантрал), макролиды (эритромицин, олеандомицин), линкомицин, рифампицин.

Вместе с тем, обращает на себя внимание очень низкая активность аминогликозидов (амикацин), а также метранидазол, тетрациклин против данных микроорганизмов.

Анаэробные возбудители (бактероиды, пептококки) оказались высоко чувствительны к метранидазолу, рифампицину, тетрациклину и умеренно чувствительны к рондомицину, олеандомицину, линкомицину. К другим антибиотикам анаэробы были малоактивны. Высокую резистентность анаэробы проявляли к антибиотикам: стрептомицину, кефзолу и пенициллину.

Полученные результаты указывают на отсутствие антибиотиков одинаково активных как в отношении аэробов, так и анаэробов.

Недостаточная эффективность проводимой терапии при ХТ, при сохраняющейся достаточно высокой чувствительности их возбудителей, поставила вопрос изучения о механизмах данного углубленного вопроса.

Таким образом, результаты изучения микробного пейзажа лакун миндалин представлены полиморфной микрофлорой, выделяемой, преимущественно, в виде микробных ассоциацией (58,9%) и в виде монокультуры (41,1%). Доминирующими при

этом являлись стрептококковая и стафилококковая флора. Изучение спектра чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам свидетельствует о частом выявлении микроорганизмов, устойчивых или слабочувствительных к большинству антибиотиков, что может быть обусловлено бета-лактамазной активностью и широким использованием последних в клинической практике.

Исходя из вышесказанного, можно сказать, что полученные результаты указывают о необходимости применения при ХТ в сочетании с ХГВ комбинаций антисептиков с включением физиотерапевтических процедур, которые инактивируют бета-лактамазную активность микроорганизмов.

Это исследование определяет патогенетической эффект проводимого лечения, а также сокращает время санации параназальных синусов и ускоряет процесс выздоровления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gwaltney J.M., Jr. State-of-the art. Acute community-acquired sinusitis. Clin Infect Dis 1996;23:1209-23.
2. Cohen R. The antibiotic treatment of acute otitis media and sinusitis in children. DiagnMicrobiolInfectDis 1997;27:49-53.
3. Ваучнер Н. Роль родителей в назначении антибиотиков детям. Новости Международного союза за разумное применение антибиотиков (МСРПА), 1998;1:1-4.
4. Finch R.G. Infections of the upper respiratory tract. In: Antibiotics and Chemotherapy. Ed by F. O'Grady e.a. 7-th ed. N-Y e.a., 1997;674-680.
5. Bartlet J.G. Management of Upper Respiratory Tract Infections. IDCP 1997;6:212-21.
6. Тарасова Г.Д., Строганов В.П., Омеляновский В.В., Пекли Ф.Ф. Антибактериальная терапия воспаления среднего уха в детском возрасте. Вестник оторинолар. 1997;6:12-13.
7. Craig W., Andes A. Pediatr Infect Dis J 1996;15:255-9.
8. vanBalen F.A.M., de Melker R.A., Touw-Otten F.W.M.M. Double-blind randomised trial of co-amoxiclav versus placebo for persistent otitis media with effusion in general practice. Lancet 1996;348:713-6.
9. Hamer DH. IDCP Guidelines: Epiglottitis and Otitis. InfectDisClinPract 1997;6:500-5.
10. Bartlett J. G. IDCP guidelines: management of upper respiratory tract infections. Infect. DisClinPractice. 1997, 6:212-20.
11. Kennedy DW, Thaler ER. Acute vs. Chronic Sinusitis: Etiology, Management, and Outcomes. InfectDisClinPract 1997;6 (Suppl. 2): S49-S58.
12. Bellanti JA. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. Drugs 1997;54 (Suppl. 1):1-4.

РЕЗЮМЕ

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЛОСТИ НОСА У ДЕТЕЙ ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНУСИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

Ражабов А.Х., Амонов Ш.Э., Иноятова Ф.И.

Для достижения поставленных задач нами обследовались 77 больных детей в возрасте 3-18 лет. Установлено, что микробный пейзаж полости носа у детей основной

группы составляло - у 14 (41,1%) больных - монофлорой, а ассоциации микрофлор обнаружены у 20 (58,9%). Таким образом, результаты изучения микробного пейзажа лакун миндалин представлены полиморфной микрофлорой, выделяемой, преимущественно, в виде микробных ассоциацией (58,9%) и в виде монокультуры (41,1%).

SUMMARY

MICROBIOLOGICAL CHANGES OF NASAL CAVITY CHRONIC RHINOSINUSITIS IN CHILDREN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

Rajabov AH, AmonovSh.E., Inoyatov F.I.

To achieve our goals were examined 77 patients with children aged 3-18 years. It was found that the microbial landscape of the nasal cavity in children was the main group - in 14 (41.1%) patients - monofloroy and microflora association found in 20 (58.9%). Thus, the results of studies of microbial landscape of lacunae of tonsils presented polymorphic microflora allocated, mainly in the form of microbial associations (58.9%) and in the form of monoculture (41.1%).

УДК: 616.98:578.828.6-085.281.03(575.1)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ У ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ.

Рахимова В.Ш.¹, Суботина И.А.², Соматова И.Р.², Бригида К.С.²,

Маматкулов А.Р.², Казакова Е.И.²

¹-ТашИУВ, ²- НИИ Вирусологии

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, устойчивость

По данным ВОЗ сегодня в мире ВИЧ остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день он унес более 35 миллионов человеческих жизней. В 2015 году в мире насчитывалось примерно 36,7 [34,0–39,8] миллионов людей с ВИЧ-инфекцией, а 2,1 [1,8–2,4] миллиона человек в мире приобрели ВИЧ-инфекцию в 2015 году, 1,1 [940000–1,3] миллиона людей в мире умерли от причин, связанных с ВИЧ.

За последние годы благодаря наличию антиретровирусных препаратов был достигнут значительный прогресс в лечении ВИЧ. Цель данной терапии заключается в подавлении репликации вируса при комбинации 3 или более антиретровирусных препаратов. Данная высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) радикально изменила клинический исход ВИЧ-инфекции, что привело к снижению смертности и заболеваемости [2,4].

Но по мере того, как накапливался клинический опыт, начали возникать трудности, связанные со сложными стратегиями лечения. Помимо долгосрочных побочных эффектов, сложность проявилась в появлении устойчивого вируса и необходимости абсолютной приверженности к терапии. На сегодняшний день они являются основными проблемами для получения устойчивого подавления вирусной репликации. При этом одной из главных угроз является развитие устойчивости. На сегодняшний день ВИЧ способен

развить устойчивость ко всем используемым в современной практике антиретровирусным препаратам [1,2,8].

Опасность представляет высокая скорость репликации в совокупности с постоянной мутацией обратной транскриптазы, что создает огромное количество генетически различных вариантов вируса, циркулирующих в организме больного, что в свою очередь является основой для очень быстрой изменчивости возбудителя при возникновении неблагоприятных для него факторов, в частности — при терапии различными АРВП. Другими словами при лечении АРТ «выживают» те варианты вируса, которые устойчивы к воздействию принимаемых препаратов [3,4,5,6].

В 2010 году 6,6 миллиона взрослых людей и детей в странах с низким и средним уровнем дохода получали антиретровирусную терапию, что в 22 раза превышает аналогичный показатель 2001 года. ВОЗ В настоящее время в странах с низким и средним уровнем дохода АРВ принимают около 8 миллионов человек. К 2010 году устойчивость ВИЧ к АРВ была выявлена у 6,8% людей, начинающих лечение в странах с низким и средним уровнем дохода. В странах с высоким уровнем дохода данные оказались более высокие от 8 до 14% лекарственной устойчивости в зависимости от региона [1,2].

Таблица 1.

**Распространенность первичной устойчивости ВИЧ-1 к АРП
в отдельных регионах**

Регион	Время проведения исследования	Число обследованных пациентов	НИОТ, %	ННИОТ, %	ИП, %	Любой АРП, %
Европа	2002–2003	1083	5	3	3	9
Великобритания	2004–2005	239	4	2	1	7
Германия	2001–2005	831	5	3	2	9
Швейцария	1996–2005	691	3–12	0–7	0–5	8
США	2000–2006	1191	3	11	3	13
	2000–2004	1795	4	6	3	10
	1999–2003	195	9	7	2	16
США, Чикаго	2003–2005	66	15	12	3	25
США, Лос-Анджелес	2003–2005	73	14	11	2	20
Индия	2003	128	1,6	-	0	-
Южная Корея	1998–2002	50	6,4	0	2,6	8,0
Бразилия	2001	409	2,36	2,6	2,24	-
Россия	1997–2004	278	12,9		3,9	

Устойчивость — естественный ответ любого микроорганизма на селективное давление лекарственного препарата. ВИЧ не является исключением из этого правила.

Устойчивость к антиретровирусным препаратам, возникающая при недостаточной приверженности пациента к терапии (правильности соблюдения рекомендаций врача по применению схем лечения) и/или при недостаточной мощности схемы, служит основной причиной неудач терапии ВИЧ-инфицированных. При этом репликация вируса подавляется не в полной мере, что приводит к постепенному появлению устойчивых вариантов ВИЧ [1,2,5,7].

Сегодня известно три типа устойчивости. *Клиническая* - ВИЧ быстро размножается в организме человека, несмотря на прием АРВ препаратов. Клиническая устойчивость проявляется клинически и при скрининговом осмотре пациента, получающего АРВТ она проявляется повышенной вирусной нагрузке, пониженным количестве СД4 или наличием оппортунистических инфекций. *Фенотипическая* - ВИЧ размножается в пробирке, когда добавляются АРВ-препараты. При фенотипическом исследовании проводится культивирование вирусов при различных концентрациях препаратов. *Генотипическая* - генетический код ВИЧ имеет мутации, которые связаны с устойчивостью к препаратам.

Генотипическое исследование позволяет обнаружить устойчивость, связанную с мутациями в определенных генах (кодирующих обратную транскриптазу или протеазу). Мутации ВИЧ определяют как отличия в аминокислотных последовательностях по сравнению с референтными дикими штаммами. Наиболее часто используются последовательности лабораторных штаммов ВИЧ HXB2 и NL4. Вследствие гипервариабельности ВИЧ не существует стандартного дикого штамма вируса, с которым можно было сравнивать клинические штаммы [1,7,9].

Чрезвычайно важным моментом для предупреждения устойчивости ВИЧ к АРП это оптимальный выбор схемы. При этом учитывается комплекс свойств препаратов: противовирусная активность, особенности фармакокинетики (метаболизм, период полувыведения, потенциальные взаимодействия), профиль безопасности, и др.

С 2006 года в Узбекистане проводится бесплатное лечение ЛЖВС АРВ препаратами. Однако определение устойчивости ВИЧ инфекции к применяемым препаратам стартовало относительно недавно. Оценка эффективности лечения до недавнего времени проводилась клинически на основании показателей уровня клеток CD4 и уровня вирусной нагрузки. На сегодняшний день в Республике на базе НИИ Вирусологии имеется возможность проведение наиболее распространённой и повсеместно используемой методики – определение генетической устойчивости.

Целью нашего исследования было изучение устойчивости ВИЧ у пациентов, принимающих АРВТ.

Материалы и методы. С март по ноябрь 2016 года на базе НИИ Вирусологи был проведен анализ 84 образцов крови для изучения вторичной устойчивости ВИЧ. Сбор данных был проведен совместно с врачами Городского, Областных, и Республиканского ЦСПИД. Критериями отбора были: прием АРВ на момент забора крови или прием АРВТ не более 3 мес. до сбора, наличие вирусной нагрузки более 500 копий/мл, снижение количества СД4 клеток, обострившиеся или вновь возникшие оппортунистические инфекции. Исследования по определению вторичной резистентности проводились методом генотипирования.

Результаты. Среди обследованных образцов у 25,6% пациентов регистрировалась полная чувствительность ко всем препаратам. 74,4 % обследованных образцов, составили

те, в которых была выявлена хотя бы одна мутация, ассоциированная с устойчивостью как минимум к одному препарату.

Среди устойчивых образцов, наибольшей уровень мутаций был к группе НИОТ и составил 84,4%. При детальном исследовании регистрации устойчивости к каждому из препаратов данной группы выделено следующее. К зидовудину была выявлена устойчивость в 21,8%. При этом высокая устойчивость отмечалась у 42,8%. К препарату ставудин обнаружилась устойчивость в 53,1% случаев. Необходимо отметить, что данный препарат не используется в схемах по Национальным протоколам с 2014 года, но возникшая устойчивость может быть перекрестной для других препаратов данной группы. К диданозину устойчивость составила 75%.

Наибольшая устойчивость среди препаратов группы НИОТ отмечалась к абакавиру – 84,3%. В Национальных протоколах с 2014 года был включен препарат тенофовир, обладающий двойным противовирусным эффектом, как против ВИЧ инфекции, так и против вирусного гепатита В. Так к данному препарату устойчивость составила 56,3%.

Заключение. Для грамотного ведения пациентов на АРВТ и с целью предупреждения и преодоления устойчивости ВИЧ необходимо проведение лабораторных методов для обнаружения и изучения устойчивости. Знание особенностей развившихся у пациента мутаций позволяет своевременно заменить препарат, выбрать препарат, наиболее оптимальный для замены, решить вопрос о смене схемы АРВТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петрова Л. В., Дементьева Н. Е., Яковлев А. А. Проблема резистентности кантиретровирусным препаратам в терапии ВИЧ инфекции и результаты ее определения у ВИ инфицированных больных по матриалам ГИБ №30 имени С.П. Боткина / ВЕСТНИК САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО УНИВЕРСИТЕТА Вып. 2 Сер. 11. 2008, с.59-67.
2. Shafer R.W., Schapiro J.M. Drug resistance and antiretroviral drug development // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 55. P. 817–820.
3. Shafer RW, Rhee SY, Pillay D et al. Hiv-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance. AIDS 2007; 21: 215–23.
4. Sen S, Tripathy SP, Paranjape RS. Antiretroviral drug resistance testing. J Postgrad Med 2006; 52: 187–93.
5. Lucas G.M. Antiretroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression: a tangled web is woven // Ibid. P. 413–416.
6. Julg B., Goebel F.D. HIV Genetic Diversity: Any Implications for Drug Resistance? // Infection. 2005. Vol. 33. P. 299–301.
7. Turner D, Wainberg MA. Hiv transmission and primary drug resistance. AIDS Rev 2006; 8: 17–23.
8. Little S, May S, Hecht F et al. Increase in transmitted nrti drug resistance among recently hiv-infected patients from north america and australia: Abstracts of the XV International Drug Resistance Workshop. Sitges, Spain, 2006.
9. Ross L, Florance A, Wine B et al. Prevalence of hiv-1 drug resistance associated mutations in a large cohort of antiretroviral therapy naive hiv-infected individuals in the united states from 200-2004.: Abstracts of the XV International Drug Resistance Workshop. Sitges, Spain, 2006.

РЕЗЮМЕ

Был проведен анализ 84 образцов крови для изучения вторичной устойчивости ВИЧ. Из общего числа обследованных в 25,6% случаях выявлена полная чувствительность ко всем препаратам, а 74,4% случаях была выявлена хотя бы одна мутация, ассоциированная с устойчивостью как минимум к одному препарату. Среди устойчивых образцов, наибольшей уровень мутаций был в группе НИОТ. С целью предупреждения и преодоления устойчивости ВИЧ необходимо проведение лабораторных методов для обнаружения и изучения устойчивости.

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТАБАКОКУРЕНИЯ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ 13-15 ЛЕТ В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ И РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

Рахманова Ж.А., Тажибаева З.А., Латыпов Р.Р.,
Миргазаев О.М., Матназарова Г.С.

Ташкентский институт усовершенствования врачей,
Ташкентская Медицинская Академия

Ключевые слова: эпидемиология, табакокурение, распространенность.

Употребление табака является одной из самых значительных угроз для здоровья, когда-либо возникавших в мире. Оно ежегодно приводит почти к 6 миллионам случаев смерти, из которых более 5 миллионов случаев происходит среди потребителей и бывших потребителей табака, и более 600 000 — среди некурящих людей, подвергающихся воздействию табачного дыма. Каждые 6 секунд из-за табака умирает примерно один человек, то есть происходит каждый десятый случай смерти среди взрослых людей. До половины нынешних потребителей табака в конечном итоге умрет от какой-либо связанной с табаком болезни.

Употребления и воздействия табака.

В 2011 году в Республике Узбекистан был принят Закон «Об ограничении распространения и употребления алкогольной и табачной продукции».

Основными направлениями государственной политики являются:

– реализация комплексных правовых, экономических, социальных и иных мер, направленных на охрану здоровья граждан, его защиту от вредного воздействия алкогольной, табачной продукции;

– организация и проведение профилактической, просветительской деятельности среди населения;

– обеспечение государственного контроля в сфере производства и реализации алкогольной и табачной продукции;

– создание эффективной системы медико-санитарной помощи лицам, страдающим алкогольной и табачной зависимостью;

– создание организационно-правовых условий широкого участия средств массовой информации, негосударственных некоммерческих организаций в пропаганде здорового образа жизни и осуществлении профилактических мероприятий, направленных на

уменьшение вредных последствий, связанных с употреблением алкогольной и табачной продукции.

В данный момент на рассмотрение Кабинета министров Республики Узбекистан представлен проект Концепции и плана мероприятий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний 2013-2020 гг., который включает ряд очень важных мероприятий по борьбе и контролю употребления табака в стране

Цель исследования: изучить распространенность и факторы, способствующие распространению табакокурения среди подростков 13-15 лет для проведения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение начала потребления табака и табачных изделий.

Материалы и методы: Данное обследование проводилось с использованием глобальной стандартизированной методологии GYTS, включающий в себя двухэтапную кластерную выборку школьников 7-9 классов, в Хорезмской области и Республике Каракалпакстан. Для обеспечения репрезентативности данных в разрезе пола, нашей методологией было предусмотрено выбрать около 300 респондентов от минимум 2 школ, учитывающий стандартную ошибку (SE) с 95% доверительным интервалом. Дополнительные поправки к размеру выборки проведены с учетом уровня предположительных потерь в 20% (0,8).

Результаты исследования: К табачным изделиям относятся курительные и бездымные табачные изделия. К курительному табаку относятся сигареты с фильтром и без фильтра, а также кальян, трубки, сигары, самокрутки. К бездымному табаку относится насвай (нос), нюхательный, жевательный табак. В нашем исследовании проводился опрос об употреблении сигарет, насвая (нос), а также кальяна.

Таблица 1.

Распределение участников опроса по возрасту, полу и школьным классам

Возраст	Класс школы				Включены в дальнейший анализ
	7 класс	8 класс	9 класс	Всего	
	Всего кол-во	Всего кол-во	Всего кол-во	Всего кол-во (мал./дев.)	
12 лет	1	1		2 (1/1)	Нет
13 лет	60	18	1	79 (39/40)	Да
14 лет	20	51	11	82 (40/42)	Да
15 лет	2	15	68	85 (42/43)	Да
16 лет			3	3 (1/2)	Нет
Всего (мал./дев.)	83 (41/42)	85 (41/44)	83 (41/42)	251(123/128)	
Долевое распределение	33,0%	34,0%	33,0%	100%	

Согласно проведенному исследованию, в настоящее время по популярности употребления разных видов табачной продукции среди подростков наблюдается следующие тенденции: Сигареты – не самый популярный табачный продукт среди подростков этой возрастной категории. Это подтверждается тем, что курить сигареты хотя бы один раз в своей жизни пробовали 4,4% мальчиков и 1,9% девочек, при этом только 1% мальчиков и 0,4% девочек отметили, что курят в настоящее время (в течение последних 30 дней).

По сравнению с сигаретами, большей популярностью среди подростков данного возраста пользуются другие курительные (дымные) виды табачной продукции, которые в вопроснике включают кальян (чилиим).

Большой вклад в потребление табака в целом вносит насвай (как самый распространенный бездымный табачный продукт в Узбекистане). На момент обследования 6,0% подростков 13-15 лет курят насвай или подобные ему бездымные виды табака в настоящее время (в течение последних 30 дней). При этом 19,8% подростков хотя бы один раз в своей жизни пробовали курить что-либо из бездымных табачных продуктов в прошлом.

Дети, отвечавшие на вопрос о том, пробовали ли они когда либо сигареты, ответили следующим образом: 3,2% ДИ (2,3-6,5) пробовали хотя бы раз в жизни делали хоть одну затяжку, 96,8% ДИ (93,5-97,7) детей на этот вопрос ответили отрицательно. Из них, мальчики пробовали курить сигареты в 4,4% ДИ(2,6-9,5) случаев, а у девочек этот показатель соответствовал 1,9% ДИ (1,6-4,4) Рис.2.

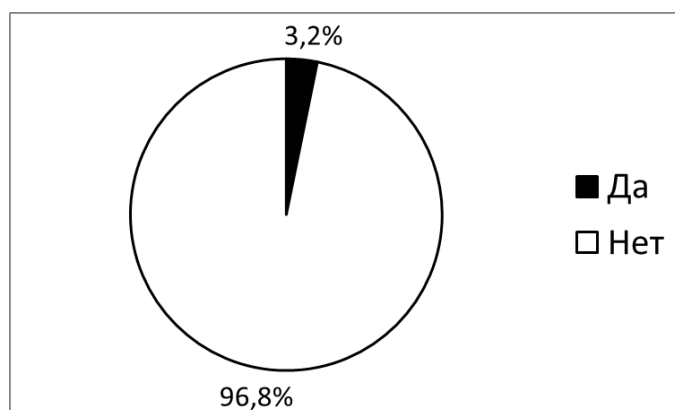


Рис. 2. Частота положительных ответов на вопрос о курении сигарет среди подростков в возрасте 13-15 лет, n=251.

Среди подростков 13-15 лет наибольший показатель потребления сигарет (хотя-бы раз пробовали курить) в возрастной группе 14 лет, что составляет 4,3% ДИ(1,6-11,3), в 13 лет пробуют курить в 2,8% случаев ДИ (1,0-7,5), и в 15 лет этот показатель соответствует 2,4% ДИ (0,8-7,2) (таб. 3.).

Таблица 3.

Показатель распространенности курения сигарет по возрасту.

Ответ	13 лет % (ДИ)	14 лет % (ДИ)	15 лет % (ДИ)	Всего % (ДИ)
Да	2,8 (1,0-7,5)	4,3 (1,6-11,3)	2,4 (0,8-7,2)	3,2 (2,3-6,5)
нет	97,2 (92,5-99,0)	95,7 (88,7-98,4)	97,6 (92,8-99,2)	96,8 (93,5-97,7)
Всего	83	85	83	251

Пассивное курение. На вопрос о том, курит ли кто-либо из членов семьи, дети ответили следующим образом: в среднем у 16% детей из числа опрошенных в нашем исследовании дома курят папы (мальчики18,8%/девочки14,6%). Мама курят у 1,5 процентов детей (мальчики1,3%/девочки 1,8%). Оба родителя курят у 0,9% детей. Родственники (тетя, дядя) у 15,5% детей курят (таб. 6.).

На вопрос курил ли кто-либо из вашей семьи в течение последних 7 дней дома или возле вас, дети ответили следующим образом:

- каждый день подвергается воздействию табачного дыма, из-за воздействия курения родственников 5,6% детей.

- каждые 3-4 дня подвергаются пассивному действию табака 3,1% опрошенных детей, хотя бы раз в неделю подвергаются воздействию табака 2,4% детей.

Таблица 6.

Распространенность табакокурения в семье

Ответ	Всего	Мальчики	Девочки	13 лет	14 лет	15 лет
	%, n	%, n	%, n	%, n	%, n	%, n
Папа	16.3	18	14.6	15.2	15.2	18.2
	41	22	19	13	13	15
Мама	1.5	1.3	1.8	0.8	2.6	1.2
	4	2	2	1	2	1
Оба родителя	0.9	1.2	0.5	0	1.4	1.2
	2	1	1	0	1	1
Сестра или брат	1.1	1.3	1.1	1	0.7	1.5
	3	2	1	1	1	1
Родственник и	15.5	13.2	18.1	16.2	14.4	15.9
	39	16	23	13	12	13
Никто не курит	64.7	65	64.1	67	65.3	62
	162	80	82	56	56	51

Табачный дым — это дым, заполняющий закрытые помещения, и возникающий в результате сгорания таких табачных изделий, как сигареты, кальяны, сигары, трубки, самокрутки. В табачном дыме присутствует более 4000 химических веществ, по меньшей мере, 250 из которых известны как вредные, а более 50 как канцерогены (вещества, способствующие возникновению раковых заболеваний). Безопасного уровня воздействия табачного дыма не существует.

Выводы:

Таким образом, распространенность табакокурения среди молодежи в Хорезмской области и Республики Каракалпакстан является серьезной проблемой, на которую необходимо обратить пристальное внимание. При изучении распространенности табакокурения особо важную роль играет бездымный табак (насвай), который доступен для подростков. Особая проблема возникает в семье, так как дети отметили, что в их семье курят родители, родственники или знакомые. Пассивное курение является еще одним проблемным вопросом среди молодежи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев П.М., Латыпов А.Г. и др. Состояние функции внешнего дыхания у подростков. //Казанский медицинский журнал.- 1994.- т.1XXV.- №6.- С. 461-462.
2. Бадалов О.Ю., Козловский И.З., Бахтинов О.П., Стефаниди Н.С. "О ситуации с табакокурением в Ставропольском крае". "За свободную от табачного дыма Россию.". Информационный бюллетень. Вып. 3-4.- 2003
3. Беседина А.А. Актуальные вопросы профессионального обучения подростков. // "Актуальные проблемы гигиены детей и подростков". Материалы научно-практической конференции (Харьков, 24-25 мая, 1995 г.).- Харьков.- 1995.- С.22-24.
4. Гурова О.А., Самбурова И.П., Соколов Е.В. Влияние курения табака на организм подростков. //Новые исследования в психологии и возрастной физиологии. 1991.- №2.- С.110-112.
5. Давыденко Л.А. Образ жизни школьников крупного промышленного города: оценка риска. В материалах Вс. научно- практ. Конф. с международным участием «Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи» 15-17 мая 2006 г. Москва. с. 45-46
6. Даниленко Г.М., Клыгина И.А. Школа как ядро системы формирования здорового образа жизни учащихся. В материалах Вс. научно- практ. Конф. с международным участием «Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи» 15-17 мая 2009 г. Москва. с. 45-46
7. Женщины и табак. Всемирная организация здравоохранения. Женева. 1994
8. Журавлёва И.В. Здоровье подростков: социологический анализ. Москва. Институт социологии РАН. 2012.- 240с
9. Журавлева М.С., Сетко Н.П.. распространенность вредных привычек среди подростков как медико-социальная проблема современного общества. Материалы Вс. научно- практ. Конф. с международным участием «Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи» 15-17 мая 2010 г. Москва С. 53-54
10. Застенская И.А, Лазарчик Ж.Г., Фарино Н.Ф. К проблеме табакокурения среди подростков. Материалы Вс. научно- практ. Конф. с международным участием «Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи» 15-17 мая 2006 г. Москва С.54-55
11. Левшин В.Ф. Методология и формы организации помощи в отказе от курения. - "За свободную от табачного дыма Россию.". Информационный бюллетень. Вып. 3-4, 2013
12. Надеждин Д.С., Сухарева Л.М., Павлович К.Э., Гончарова Г.А., Даниленко О.В., Сахаров В.Г., Квасов Г.И. «Курение и высшая психическая деятельность подростков». Материалы VIII Конгресса педиатров России «Современные проблемы профилактической педиатрии». Москва 18-21 февраля 2003 года.- стр.242.
13. Почуева Л.П.Ковешникова И.И, Барков Л.В.Гигиеническое воспитание и обучение учащихся образовательных учреждений Материалы Вс. научно- практ. Конф. с международным участием «Профессиональное гигиеническое обучение. Формирование здорового образа жизни детей, подростков и молодежи» 15-17 мая 2006 г. Москва С.73-74
14. Савина Н.В., Ханды М.В., Таюрская Т.С, Стекаловская З.Н., Степанова Л.А., Акимова Л.С. Профилактическая программа «Некурящее поколение» как мера первичной профилактики табакокурения среди школьной популяции. 10 Конгресс педиатров, 7-9

февраля 2006 г. Научно - практически журнал Союза педиатров России «Вопросы современной педиатрии» 2006, том 5, № 1, с.507-508

15. Сапунова Н.О. «Гигиеническое обоснование программы профилактики и охраны здоровья школьников в рамках проекта «Здоровые города». Автореф. дисс. канд.мед. наук., Москва- 2005

16. Demetra Munteanu, Luisa Schioiu-Costache, I.Nita, Mandica Serban, S.Purice. Prevalence of Arterial Hypertension in a Collectivity of Adolescents. //Rev. Roumanian Jornal of medicine.- 1990.- v.28, № 3.- p.241-243.

РЕЗЮМЕ

Табакокурение - вдыхание дыма тлеющих высушенных или обработанных листьев табака, наиболее часто в виде курения сигарет, сигар, сигарилл, курительных трубок или кальяна, а для нашей страны потребление бездымного табака - насвая. В некоторых социумах курение табака является ритуалом. Согласно данным ВОЗ (Всемирной Организации Здравоохранения), около одной трети взрослого мужского населения мира курят табак. Табака отрицательно влияющие на все органы человека и вызывает различные заболевания.

SUMMARY

Tobacco smoking as risk factor of development of many chronic diseases. Tobacco use - smoke of smoldering dried or processed tobacco leaf, most often in the form of smoking cigarettes, cigars, cigarillos, pipes, or water pipe and smokeless tobacco use in our in our country- nasvay. In some societies, tobacco smoking is a ritual. According to WHO (World Health Organization), about one-third of the adult male population of the world smoke tobacco. Tobacco in the negative influence at all human bodies and causes different disease.

ХУЛОСА

Тамаки чекиш кўплаб суринкали касалликлар ривожланишининг хавф омили. Тамаки истеъмол қилиш - тамаки баригларининг ёнганида ҳосил бўладиган тутунни нафас олиб истеъмол қилишдир. Кўпинча истеъмол қилинадиган турлари: сигаралар, сигаретлар, чилим ва бизларнинг худудимизда кўпроқ учрайдиган бу насвойдир. Ҳозирги кунда дунёнинг бошқа давлатлари сингари Ўзбекистонда ҳам тамаки маҳсулотларини истеъмол қилиниши кенг тарқалган. ЖССТ (Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти)нинг маълумотлари бўйича, бутун дунёнинг учдан бир қисми ахолиси тамакини истемол қилмоқда. Тамаки чекиш одам организмининг деярли барча органларига салбий таъсир кўрсатади.

УДК:616.517+616.13:616.34-074-08

РОЛЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И НЛА- В27 АНТИГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Рустамова М.Т., Мирахмедова Х.Т., Исламова Д.Н., Хайруллаева С.С.

Ташкентская Медицинская Академия

Республиканский Специализированный научно-практический центр
терапии и медицинской реабилитации МЗ РУз

Ключевые слова: псориатический артрит, патогенез, микробиоценоз кишечника, HLA- B27 антиген.

Актуальность проблемы аутоиммунных ревматических болезней для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью их ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Псориатический артрит (ПсА) относится к иммуновоспалительным заболеваниям, в развитии которого основное значение имеют тяжелые нарушения иммунитета, характеризующиеся как аутоиммунитет и аутовоспаление [4,5]. Причины развития ПсА остаются невыясненными, среди факторов формирования можно выделить генетические, иммунологические и факторы внешней среды. Однако основой патогенетического механизма является активизация клеточного иммунитета у лиц с врожденной предрасположенностью. Гастроэнтерология и ревматология - очень тесно связанные между собой дисциплины. Многие ревматологические заболевания имеют симптомы, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта, а многие гастроэнтерологические заболевания (болезнь Крона, язвенный колит) проявляются суставным синдромом [3,4,9]. ПсА относится к серонегативным спондилоартритам. По данным литературы важную роль в патогенезе многих спондилоартритов имеет значение хронические воспалительные заболевания кишечника [1,9,10]. Особое внимания заслуживает изучение состояния слизистой оболочки кишечника у больных спондилоартритами, включая ПсА независимо от выраженности клинических проявлений кишечной патологии. В последние годы серьезно разрабатывается гипотеза оси «кишечник – синовия», согласно которой в основе спондилоартритов лежат те же иммунопатологические механизмы, которые развиваются в самой кишечной стенке под воздействием внутриклеточных микробов, откуда активированные лейкоциты и микробные антигены могут переноситься под влиянием пока еще неизвестных факторов (homing – рецепторов) в полость суставов, вызывая местное воспаление. Подобная концепция взаимодействия между кишечником и синовией получила название “gut-iteropathy” (iteropathy- переход, ведущий от одной анатомической области к другой) или оси «кишечник - синовия» [1,8] .

Роль генетических факторов в развитии ПсА в настоящее время не вызывает сомнений [5,6,7]. Остается пока недостаточно изучена роль влияния HLA- B27 на формирование клинической картины болезни. Неоднозначны сведения о роли микробной контаминации кишечника в возникновении и течении ПсА.

Целью исследования явилось изучение роли микробиоценоза кишечника и HLA-B27 антигена в возникновении и течении ПсА.

Материал и методы исследования: Всего обследовано 36 больных с ПсА, из них 52,7% женщин и 47,2% мужчин, средний возраст $43,6 \pm 11,7$. Длительность псориаза $14,2 \pm 9,54$, длительность ПсА $12,2 \pm 5,1$ лет. Диагноз ПсА устанавливался согласно критериям CASPAR 2006. Всем больным проводилось общепринятое в ревматологии клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включая УЗИ, рентгенографию кистей, стоп, таза. Активность ПсА оценивали по индексу DAS4. У 19,4% больных установлена низкая степень активности, у 58,3% умеренная, у 22,2% - высокая. Микробиоценоз (дисбактериоз) кишечника изучался бактериологическим методом по Н.М. Грачевой (1988). Оценивая результаты бактериологических исследований, исходили из современных представлений о нормальных соотношениях

различных видов микробов в биоценозе кишечника. Было выделено четыре степени дисбактериоза. Типирование HLA-B27 антиген проводили с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста с использованием специфических анти-HLA-сывороток. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Они представлены в виде средней арифметической (M), стандартной ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий оценивали при помощи критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение: Еще 10 лет назад псориаз считался сугубо кожным заболеванием, однако в настоящее время доказано, что это системная патология [2]. Признаки воспаления со стороны толстого кишечника при ПсА были в основном бессимптомными, только при целенаправленном расспросе отмечались эпизоды запоров, диареи, болей в животе. Жалобы со стороны ЖКТ при целенаправленном опросе предъявляли 58,3% больных. 38,8% больных жаловались на боль и тяжесть в правом подреберье, 13,8% на изжогу, 33,3% больных горечь во рту по утрам, 36,1% на вздутие и боль в животе, 52,7% на склонность к запорам и диарее. Симптомы кишечной дисфункции обнаружены у 52,7% пациентов, у 47,3% симптомы отсутствовали. Клиническая картина у 33,3% больных соответствовала синдрому раздраженного кишечника. Кишечная симптоматика у 72,2% пациентов находилась в прямой зависимости от выраженности клинических проявлений основного заболевания, с выраженностью интенсивности болевого синдрома, утренней скованностью, припухлостью суставов, распространенностью псориазических высыпаний.

Особое влияние на течение и тяжесть суставного синдрома при ПсА оказывают патологические процессы в кишечнике. Субстратом, способствующим повышению проницаемости кишечника, ведущим к длительной персистенции несвойственных данному индивидууму микроорганизмов, является дисбактериоз кишечника (ДК). Известно, что изменение микробиоценоза кишечника, а именно уменьшение бифидофлоры, является основной причиной возрастания количества условно-патогенных микроорганизмов и длительной их персистенции. При оценке состояния микрофлоры кишечника у больных обнаружены изменения, которые могут быть охарактеризованы как ДК (рис.1). У 11,1% больных выявлена нормальная флора кишечника, у 22,2% - III, у 41,6% - II, у 25% - I степени. У 80,5% больных отмечалось отсутствие или уменьшение количества бифидофлоры, у 38,8% - лактофлоры, у 41,6% - бактериоидов. Условно-патогенные микроорганизмы семейства энтеробактерий (протей, клебсиелла, цитробактер, энтеробактер и др.) выявлены у 38,8% больных, условно-патогенные микробы других групп (стафилококк, дрожжи, дрожжеподобные) – у 69,4%. Ассоциации из 2 и более видов условно-патогенных бактерий обнаружены у 36,1% обследованных.

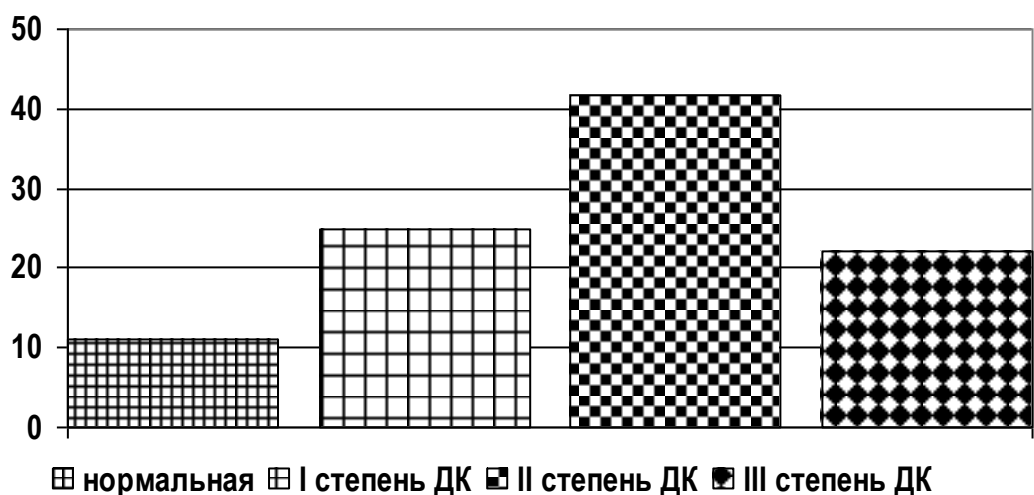


Рис. 1. Степень дисбактериоза кишечника у больных ПсА.

Таким образом, изучение микробиоценоза кишечника выявило изменение микрофлоры кишечника в основном за счёт резкого снижения уровня бифидофлоры у 80,5% больных ПсА, что особенно важно для разработки подходов к нормализации ДК, поскольку именно бифидофлора в значительной степени оказывает влияние на микробиоценоз в целом. Известно, что в норме у людей существует толерантность к собственной интестинальной флоре, которая может быть нарушена при воспалительных заболеваниях кишечника, следовательно, собственная флора может быть вовлечена в патогенез болезней [8]. Степень ДК возрастала с увеличением активности заболевания. Нормальная микрофлора кишечника обнаружена у 28,5% пациентов ПсА с DAS4 менее 2,4. ДК 1-й степени регистрировались у 71,4% пациентов этой группы, что достоверно чаще, чем в контрольной группе. При умеренной активности ПсА ($2,4 > DAS4 < 3,7$) 1-я степень ДК выявлена у 19% пациентов, 2-я и 3-я степени – у 71,3% пациентов ($p < 0,05$). Нормальная микрофлора у - 9,5% обследованных больных. Частота встречаемости ДК у пациентов с высокой активностью ($DAS4 < 3,7$) достигала 100%. Таким образом, чем выраженнее ДК, тем выше степень активности заболевания.

Нами было проанализировано связь антигена HLA-B27 с вариантами суставного синдрома у больных ПсА узбекской популяции. Анализ проведенного исследования выявил различное участие антигена HLA-B27 в развитии ПсА и формировании клинических вариантов суставного синдрома. ПсА ассоциированный с HLA-B27 развивался у 62,5% среди мужчин и 37,5% среди женщин. При моноолигоартритическом варианте B27 выявлялся с частотой 16,6%, при полиартритическом 29,2%. У больных спондилоартритом HLA-B27 имел место у 54,2% больных. В зависимости от степени выраженности деструктивного процесса распределение антигена было более выраженным при эрозивном ПсА, чем при неэрозивном составляя соответственно 26% и 13,2%. Позитивный HLA-B27 наблюдался у 56% с системными проявлениями ПсА. HLA-B27 ассоциирован с более тяжелым поражением суставов и особенно с развитием спондилоартрита. 54% больных позитивные по HLA-B27 антиген имели рентген и МРТ признаки сакроилита, и у 56,0% больных не имевших признаков сакроилита HLA-B27 антиген был негативным. Анализ встречаемости HLA-антигенов у больных ПсА позволил

выявить определенную закономерность их распределения в зависимости от варианта суставного синдрома.

Для выяснения возможной взаимосвязи ДК и HLA-B27 антигена с особенностями суставного синдрома мы провели сравнительную оценку результатов исследования у больных ПсА. В 1-ю группу вошли 18 больных сакроилиитом III-IV стадии (по Dale). Во 2-ю группу были включены 18 больных без сакроилиита. Группы были сопоставимы по возрасту больных, давности заболевания. У больных 1-ой группы картина соответствовала ДК III-IV степени, у больных 2-ой группы картина соответствовала ДК I-II степени. Наиболее выраженная клинико-микробиологическая картина наблюдалась у больных 1-ой группы ($p < 0,05$). Клинико-микробиологические изменения в кишечнике зависели от поражения осевого скелета и от выраженности сакроилиита. У 61% больных 1-ой группы выявлен HLA-B27.

Наиболее серьезное изучение слизистой оболочки кишечника при различных серонегативных спондилоартритах было осуществлено бельгийскими исследователями [9]. Динамическое наблюдение за больными со спондилоартритами, показало, что клиническая ремиссия спондилоартрита, сопровождается нормализацией как микрофлоры кишечника так и морфологической картины в слизистой оболочке кишечника, в то время как у больных с сохраняющимся кишечным воспалением наблюдается персистенция суставных проявлений [8,10].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой частоте дисбактериоза и воспалительных изменений в кишечнике у обследованных больных, причем у части из них эта патология была малосимптомной. Возможно, у больных, имеющих различные желудочно-кишечные заболевания и сниженную колонизационную резистентность, воспалительные изменения приводят к стойкому дисбалансу кишечной микрофлоры. Это в свою очередь способствует углублению поражения кишечника, а затем повышению его проницаемости, выходу в кровь триггерного агента. В дальнейшем происходит либо элиминация микроба и выздоровление, либо его персистенция в суставе и хронизация артрита [10]. Анализ встречаемости HLA-B27 в узбекской популяции позволил выявить определенную закономерность их частоты в зависимости от пола, варианта суставного синдрома, степени выраженности деструктивного процесса и тяжести течения заболевания.

Выводы

1. Признаки воспаления со стороны толстого кишечника при ПсА были в основном бессимптомными, и только при целенаправленном расспросе отмечались эпизоды запоров, диареи, болей в животе.
2. Дисбактериоз кишечника усугубляет клинику псориатического артрита. ПсА ассоциирован с дисбактериозом кишечника, при этом степень нарушений кишечного биоценоза зависела от активности заболевания: нарушения кишечного микробиоценоза наблюдался у 71,3% пациентов с $DAS4 = 2,4-3,7$ и у 100% пациентов с $DAS4 < 3,7$.
3. Проведенное исследование позволяет подтвердить влияние наследственной предрасположенности на особенность тяжесть течения псориатического артрита
4. Выявление значения хронического кишечного воспаления и уточнение его роли в патогенезе псориатического артрита, могут оказаться перспективными для выработки новых терапевтических подходов и профилактики заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии. Избранные лекции по клинической ревматологии. – М.: Медицина. 2005.- 182с.
2. Бадочкин В.В. Ревматология. Клинические лекции; Под ред. Бадочкина В.В. – М.: Литтерра, 2012. – С. 151-182.
3. Жмылева О.С., Козлова И.В., Мясина Ю.Н. Клинические и лабораторно-инструментальные особенности поражения кишечника у пациентов с ревматоидным артритом//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. -2014. -№6.-С.25-29
4. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология.- 2014.№2(52) –С.133–140.
5. [Смирнова С.В.](#), [Смоляникова М.В.](#) Иммунопатогенез псориаза и псориатического артрита // Мед. иммунол. – 2014. – №2. – С. 127-138.
6. Трошкина И.А., Бадочкин В.В., Гусева И.А. Роль антигенов системы HLA класса I в развитии псориатического артрита и его клинической презентации// Науч.-практич. Ревматол. -2012; -53(4): 34–39
7. Costantino F. et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74. – P. 689-693.
8. Myasoedova E., Matteson E.L., Talley N.I. et.all. Increased incidence and impact of upper and gastrointestinal events in patients with rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota: a longitudinal population-based study // J. Rheumatol.-2012. -Vol.38. №7. -P.1355-62
9. Mielants H., Yeys E.M., Cuvelier C. et. Al. The role of gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthropathies// Acto Clin. Belg., -1996,Vol. 51.-P. 340-349.
10. Yeys E.M., Mielants H. Symposium: Rheumatological manifestation of the enteropaties // Rheumatol/ in Europe. -1997. –Yol.26.1. –P. 4-5.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И HLA- B27 АНТИГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Рустамова М.Т., Мирахмедова Х.Т., Исламова Д.Н., Хайруллаева С.С.

Цель исследования изучить роль микробиоценоза кишечника и HLA- B27 антигена в возникновении и течении ПсА. Обследовано 36 больных псориатическим артритом, из них 52,7% женщин и 47,2% мужчин, средний возраст $43,6 \pm 11,7$ лет. Всем больным проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Было выполнено генетическое типирование на наличие HLA-B27. Проведенное исследование позволяет подтвердить влияние микробиоценоза кишечника и наследственной предрасположенности (HLA- B27 антигена) на особенность, тяжесть течения ПсА.

ХУЛОСА

ПСОРИАТИК АРТРИТ ПАТОГЕНЕЗИДА ИЧАК МИКРОБИОЦЕНОЗИ ВА HLA- B27 АНТИГЕНИНИНГ АХАМИЯТИ

Рустамова М.Т., Мирахмедова Х.Т., Исламова Д.Н., Хайруллаева С.С.

Тадқиқотнинг мақсади ичак микробиоценози ва HLA- B27 антигенининг псориатик артритнинг келиб чиқиши ва кечишида аҳамиятини ўрганиш. ПсА билан 36 та бемор

текширилган, улардан 42,7% эркаклар ва 52,7% аёллар, беморларнинг ўртача ёши 43,6±11,7 ташкил этди. Ҳамма беморлар клиник, лаборатор ва инструментал текширувлардан ўтди. HLA- B27 антигени мавжудлигига генетик текширув ўтказилди. Псориастик артритнинг ривожланишида, ўзига хос кечиши, оғирлигида ичак микробиоценози ва наслий мойилликнинг (HLA- B27 антиген буйича) аҳамияти борлиги аниқланди.

SUMMARY

VALUE OF GUT MICROBIOTA AND HLA- B27 ANTIGEN IN THE PATHOGENESIS OF PSORIATIC ARTHRITIS

Rustamova M.T., Mirahmedova H.T., Islamova D.N., Hayrullaeva S.S.

To study the role of intestinal microbiocenosis and HLA- B27 antigen in the occurrence and progression of PsA. The study involved 36 patients with psoriatic arthritis, of which 52.7% women and 47.2% men, mean age 43,6±11,7. All the patients underwent conventional clinical, laboratory and instrumental examination. the presence of genetic typing of HLA-B27 was performed. This study allows to confirm the influence of gut microbiota and genetic predisposition (HLA-B27 antigen) on the feature, the severity of PsA.

МАКРОФАГАЛЬНАЯ КИНЕТИКА В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ, ВЫЗВАННАЯ СТАФИЛОКОККОМ

Садыкова Г.А.¹, Рахматуллаев Х.У.¹, Мадаминов М.С.²

¹-АО «РСНПМЦТиМР,

²-НИИЭМИЗ МЗРУз

Ключевые слова: легкие, стафилококковой инфекция, макрофаги, лимфоциты

Медицинское и социально-экономическое значение хронического воспаления в бронхах и легких, чрезвычайно высоко из-за своей распространенности в структуре заболеваемости человека, учащения развития хронической обструктивной болезни лёгких и возникновения атипичных пневмоний, значительной летальности и инвалидизации больных [1, 5, 6]. Острота и характер воспалительной реакции в легких, развертывание регенераторных процессов зависят от степени функциональной активности клеток-эффекторов воспаления и их функциональных резервов. Центральным звеном патогенеза, ответственным за формирование клинических проявлений этих заболеваний, является хроническая воспалительная реакция слизистой бронхов и паренхимы лёгких на фоне нарушенного местного и общего иммунитета [10-11]. Пневмония относится к наиболее распространенным заболеваниям, возникает в любом возрасте, имеет определенные особенности течения в различные возрастные периоды и представляет собой комплекс патологических процессов, развивающихся в дистальных отделах легочной ткани[3]. Основным проявлением этих процессов является инфекционное, экссудативное, реже межочечное воспаление, вызванное микроорганизмами различной природы, и доминирующее во всей картине заболевания[2, 8].

При респираторных инфекциях в большинстве стран мира широко используются иммуномодуляторы [4]. Исследования, касающиеся применения иммунорегуляторов у

больных с воспалительными заболеваниями вызванных стафилококковой инфекцией, а именно озонотерапии недостаточно.

Цель исследования. Оценка макрофагальной функции ткани лёгких при воздействии стафилококковой инфекции в эксперименте поданным цитологическими исследованиями.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находились 20 белых беспородных крыс самцы с массой 180-200г, содержащихся в условиях вивария. Модель воспаления вызывалась по методике К.В. Самсонова [9]. В лёгкие вводился стандартный золотистый стафилококк (штамм WOOD-46) путём прокола всех тканей грудной стенки на глубину 1,0 см. в разных дозах. Цитологические исследования с тканей лёгких и внутренних органов брали после забоя животных под лёгким эфирным наркозом методом одномоментной декапитации. Использовали метод «препаратов – отпечатков» по Наджимитдинову С.Т. [7] окрашенных по Романовскому-Гимза.

В 1-й серии (5крысам) введены лёгкие 200000 стандартного золотистого стафилококка растворённого в 1мл. физиологического раствора в количестве 0,2 мл.

Во 2-й серии (5крысам) введено в лёгкие 300тысяч стандартного стафилококка растворённого в 1мл. физиологического раствора в количестве 0,2 мл.

В 3-й серии (5крысам) в лёгкие введено 400тысяч стандартного стафилококка растворённого в 1 мл. физиологического раствора в количестве 0,2 мл.

Контрольную группу составили 5 здоровых крыс. Обследование произведено через 2, 7, 10 сутки от начала опыта.

Результаты и обсуждение. Наблюдения проведенные через двое суток в 1 серии опытов свидетельствовали, что макроскопически со стороны внутренних органов, слизистой бронхов и лёгких патологических изменений не выявлено. Цитологически выявлено обилие лимфоцитов (68%), неактивных макрофагов расположенных в ткани лёгких (2%) и нейтрофильных лейкоцитов (4%).

В группе здоровых на препаратах - отпечатках полученных со слизистой бронхов, лимфоциты составили $9,9 \pm 9,8\%$, макрофаги $3,63 \pm 2,1\%$. (Рис.1). В ткани лёгких легочные макрофаги были неактивные с невыраженными пищеварительными вакуолями. Они расположены вблизи от альвеолы, составив в первом ряду $3,4 \pm 1,8\%$, во втором ряду от альвеолы $12,7 \pm 2,9\%$ и в третьем ряду вдали от альвеол, то есть в ткани лёгкого $63,5 \pm 5,8\%$. Лимфоциты составили $11,1 \pm 4,7\%$. Нейтрофильные лейкоциты составили $2,1 \pm 0,3\%$.

В первой серии опытов цитологическая картина ткани лёгких во все дни обследования (на 7 и 10 сутки) не отличалась от группы здоровых. Так лимфоциты составили в среднем 68%, неактивные макрофаги, расположенные в основном во втором и третьем ряду от альвеолы 20%.

Во второй серии опытов на препаратах-отпечатках взятых на 2 и 7 дни на препаратах отпечатках выявлено обилие лимфоцитов разного размера и единичные макрофаги 3% первого уровня, т. е. расположенные вблизи альвеол и полисегментарные нейтрофильные лейкоциты 5%. На 10 день в этой группе альвеолы чистые с ровными краями. Вокруг альвеолы выявлено обилие лимфоцитов 90%. Единичные активные макрофаги расположены в ткани лёгкого (5%).

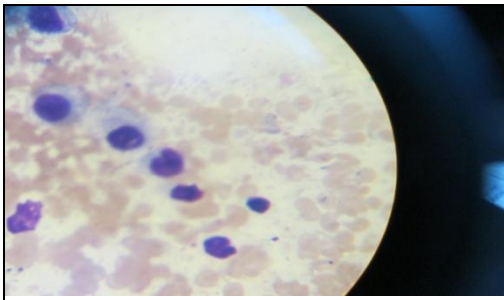


Рис. 1. Здоровый участок. Макрофаги и лимфоциты. Увеличение 100 имерсионное.jpg

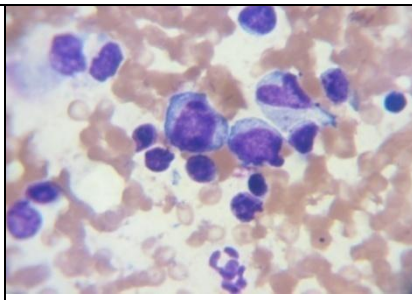


Рис. 2. Макрофаги и лимфоциты в динамике наблюдений в 3 серии опыта. Патологический участок Увеличение 100 имерсионное.jpg

В 3 серии опыта на второй и 7 сутки макроскопически выявлены в патологическом участке лёгкого обилие лимфоцитов 48% и единичные нейтрофильные лейкоциты, ретикулоциты (Рис.2). Активные макрофаги (56%) расположены вблизи альвеол. В здоровом участке вокруг альвеол и в ткани лёгких наблюдалось обилие активных макрофагов с пищеварительными вакуолями (60%), расположенных во 2-3 ряду от альвеол. Лимфоциты составили 40%. На 10 день в этой группе цитологическая картина ткани лёгкого соответствовала данным после 7 суток наблюдения. Легочные макрофаги с невыраженными пищеварительными вакуолями имели различную величину и взаиморасположение относительно альвеолярных мембран (Рис. 3, 4).

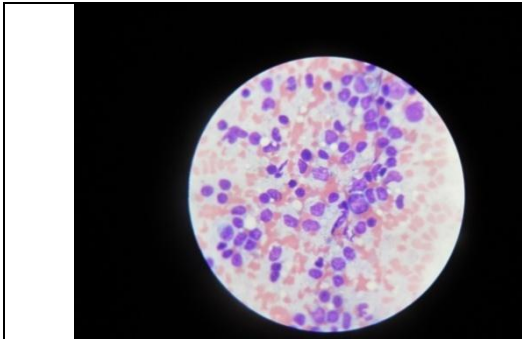


Рис. 3. Макрофаги в легочной ткани после 7 дней. 3-серия. Увеличение 100, имерсионное IMG_0320.jpg

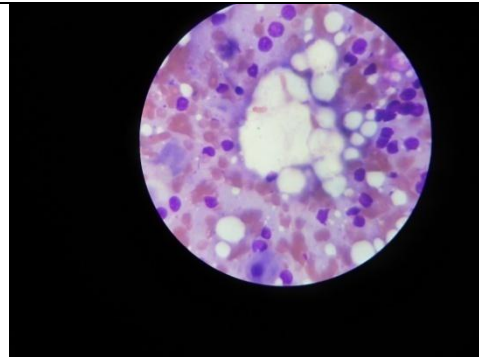


Рис. 4. Макрофаги в легочной ткани. После 10 дней. 3-серия. Увеличение 100, имерсионное IMG_0320.jpg.

Таким образом, цитологический контроль в динамике наблюдения свидетельствует об активации в основном лимфоцитарной наряду с тенденцией активации макрофагальной клеточной реакцией лёгких при воспалении вызванных разными дозами стандартного стафилококка.

Выводы.

1. Цитологические изменения в ткани лёгких в эксперименте доза зависимы.

2. Активация легочных лимфоцитов и макрофагов при воспалении зависит от количества, введенного в лёгкие стандартного золотистого стафилококка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багишева Н.В., Овсянников Н.В., Кочетов А.М. Распространенность хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, по данным патолого-анатомических исследований, на юге Западной Сибири // Пульмонология. - Москва, 2009, №6. - С.58-62.
2. Висмонт Ф.И. Воспаление (Патофизиологические аспекты). Учебно-методическое пособие. Минск, - 2010. - 21 с.
3. Викторова И.А., Трухан Д.И. Пульмонология: современные аспекты диагностики и лечения // Ростов-на-Дону: Феникс. - 2007. - 224 с.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких (пересмотр 2011г.). Перевод с английского, под редакцией А.С. Белевского. - М.-Российское республиканское общество, - 2012. - 80с.
5. Пузин С.Н., Тангиева Х.И., Заволовская Л.И. Особенности динамики и структуры повторной инвалидности вследствие болезней органов дыхания // Материалы научной конференции «Равные возможности». - М., 2009. - С. 51-53.
6. Краснова Ю.Н., Гримайлова Е.В., Дзизинский А.А., Черняк Б.А. Распространенность ХОБЛ в Иркутской области // Пульмонология. -2006. -№1. - С. 98-101.
7. Наджимитдинов С.Т., Садыкова Г.А., Имамова Б.Дж. Новый способ получения препаратов отпечатков. Метод. Рекомен. Ташкент.2003. 9 с.
8. Патологическая физиология: Учебник для студентов мед.вузов / Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, А.В. Атаман и др.; Под. ред. Н.Н. Зайко и Ю.В. Быця- 3-е изд. – М.: Медпресс – информ. - 2012.- С. 196-224.
9. Самсонов К.В. Экспериментальное воспроизведение закрытых и денервируемых абсцессов лёгких для изучения элиминации из них бактериального токсина.//Бюллетень. Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН. Выпуск №14.- 2003.- С. 30-32.
10. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. // Пульмонология. -2008. - №2. - С.5-14
11. Чучалин А.Г. Профилактика и контроль хронических неинфекционных заболеваний. //Пульмонология.- 2009.- №2.- С.5-10.

РЕЗЮМЕ

МАКРОФАГАЛЬНАЯ КИНЕТИКА В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ, ВЫЗВАННАЯ СТАФИЛОКОККОМ

В трёх сериях опыта у экспериментальных животных вызвана модель воспаления со стандартным золотистым стафилококком (штамм WOOD-46). Проведён цитологический контроль за макрофагальной и лимфоцитарной кинетикой в ткани лёгких в различные сроки от начала опыта. Использован метод препаратов-отпечатков. Наблюдения свидетельствуют о дозозависимой активации макрофагальной и лимфоцитарной клеточной реакции лёгких при воспалении вызванных разными дозами стандартного стафилококка.

ХУЛОСА
СТАФИЛАКОК БИЛАН ЧАҚИРИЛГАН ЎПКА ТЎҚИМАСИ
ЎЧОҒИНИНГ МАКРОФОГАЛ КИНЕТИКАСИ

Стандарт олтин стафилокок (WOOD-46 штамм) билан яллиғланиш модели тажрибавий хайвонларнинг 3 та тажриба сериясида чақирилди. Тажриба бошланишидан турли вақт ўтиб ўпка тўқимаси макрофагал ва лимфоцитар кинетикани назоратловчи цитологик текширув ўтказилди. Текширувларга асосан турли дозадаги стандарт стафилокок билан чақирилган макрофагал ва лимфоцитар кинетика ўпканинг хужайравий реакциясининг дозага боғлиқ активланиши аниқланди.

SUMMARY
MACROPHAGE KINETICS IN THE INFLAMMATION OF
THE LUNG TISSUE CAUSED BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS

In three series of the experience in the experimental animals induced model of inflammation with a standard Staphylococcus aureus (strain WOOD 46). Conducted cytological control of macrophage kinetics in the lung tissue at different times from the start of the experiment. The method used products and prints. Observations indicate a dose dependent activation activation of macrophage cellular response in inflammation of the lungs caused by different doses of a standard Staphylococcus aureus

МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ
В ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МАЛЯРИИ

Саипов Ф.С., Бабаходжаев С.Н., Халилова З.Т.,
Меркушкина Т.А., Мадаминов М.С.

Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и
инфекционных заболеваний МЗ РУз, г.Ташкент

Важное место в совершенствовании эпидемиологического надзора отводится прогнозированию заболеваемости с помощью математических моделей, описывающих закономерности эпидемического процесса для различных условий его развития (Мамбетуллаева С.М., 2004) [11].

Суть математического моделирования эпидемического процесса заключается в использовании уже имеющихся данных эпидемиологических данных в целях прогнозирования возможного распространения заболеваемости. К таковым относятся данные о нозологической форме, уровне заболеваемости, иммунной структуре населения, данные о переносчике заболевания, его биологических и экологических особенностях, и проводимых противоэпидемических мероприятиях. В ходе обработки этих данных математическими методами и выявлении зависимостей, связывающих указанные характеристики со временами года, возможно вычисление прогнозируемых характеристик изучаемого эпидемического процесса.

С помощью научно обоснованного прогнозирования математическое моделирование следует рассматривать как важнейший инструмент определения проявлений эпидемического процесса (уровня структуры, динамики заболеваемости) по

его исходному состоянию на определенный момент времени (Мухтарова С.М., 2005) [13].

Методы математического моделирования широко используются в инфектологии и эпидемиологии. Так, Э.Н. Симованьян и др. (1999), применяя уравнения Семенова Н.Н., изучала эпидемический процесс при ВИЧ-инфекции. Разработанные Максимовым Г.С. и Сенициным А.Н. (1983) математические модели заболеваемости гриппа предлагают использование методов теории ценных процессов. Аналогичные методы использовал Р. Shears (1996) для описания медленно текущих эпидемических процессов, оценки эффективности мероприятий при ВГА, холере, сыпном тифе. Для оперативного прогнозирования заболеваемости гриппа и ОРЗ И.В. Вестушевой-Лада (1982) была предложена модель, основанная на методах гармоничного анализа. Ею же в 1982 г. разработана модель эпидемического процесса в очаге менингококковой инфекции на основе метода спектрального анализа с использованием дискретного преобразования Фурье.

В зависимости от способов анализа исходных данных и представления результатов различают следующие виды прогностических экстраполяций: *статистическую*, кривых корреляционных и регрессивных зависимостей, основанных на факторных анализах. Так, Максимов Г.С. и Сеницин А.Н. (1983) на основе метода квадратов для описания локальных эпидемий предложили модель эпидемического процесса при гриппе. Славин М.Б. (1989) для прогнозирования заболеваемости корью и оценки эффективности паховых прививок использовал метод статистической экстраполяции [15].

Карцев А.Д. (1982) для моделирования заболеваемости дизентерии вызванной Шигеллой Зонне использовал уравнения множественной линейной регрессии [6]. При описании закономерностей развития вспышек при холере в работе С.Н. Бабаходжаева и др. (1998) также применялись уравнения регрессии в том или ином виде.

Показаны возможности краткосрочного прогнозирования заболеваемости ВГА на территориях с численностью населения менее 60 тыс. человек. Апробированы новые методические приемы краткосрочного прогнозирования на малых территориях: объединение нескольких месяцев в ключевом переводе, исключение из расчетных данных за 2-3 эпидемических цикла (Алейник М.Д., Кривнецкая В.С., 1983) [1]. Н.Ф. Крамчанинов и др. (1980) при прогнозировании заболеваемости населения бактериальной дизентерией установили, что между уровнем заболеваемости указанной инфекцией в первом квартале и в течение года в целом имеется прямая корреляционная взаимосвязь [7]. На краткосрочный прогноз годовой заболеваемости дизентерией Зонне оказывает влияние фактическая температура воздуха и число жарких дней в июне-июле (Лемелев В.Р., 1995) [8]. На цикличность эпидемического процесса при данной инфекции оказывает влияние состояние солнечной активности, магнитного поля Земли и температура воздуха (Карцев А.Б. 2000) [6].

По данным Мухтаровой С.М. (2005) для составления краткосрочного прогноза (на неделю) уровня заболеваемости бактериальной дизентерией у детей дошкольного возраста целесообразно использовать метод скользящей медианы, а долгосрочного (на год) - методы вычисления показателя стабильности и регрессивного анализа [13].

Математические модели прогнозирования малярии

Теория политипичности спорозоитов и эпидемиологических феноменов трехдневной малярии. Математическая модель, основанная на теории

эпидемиологических феноменов, связанных со способностью *P. vivax* переживать сезон, неблагоприятный для передачи. Данная модель показала, что население очага находится под равным риском заражения. Знание общего числа проявлений и среди них числа поздних проявлений достаточно для предсказания количества случаев с короткой и длительной инкубацией и с тем или иным числом ранних и поздних рецидивов (Лысенко А.Я. и др., 1977) [10].

Опыт использования оперативно-квалиметрической методики для медико-географической оценки маляриогенности территории. Один из подходов к интеграционному моделированию состоит в рассмотрении территориальных систем, структур и явлений, возникающих как результат совместного действия самых разнообразных факторов. На основе расчета маляриогенности построены пространственно-временные модели для выборочных территорий СССР, и была сделана попытка вывести уравнение расчета возможных уровней заболеваемости, характерных для разных маляриологических ситуаций (Каменский Е.Н. и др., 1978) [5].

Комплексная оценка маляриогенности территории. Система профилактических мероприятий в период поддержания благополучия по малярии должна быть строго дифференцирована в соответствии с природными предпосылками к возможности распространения этой инфекции (Алексеев А.Н, Ганнушкина Л.Н, 2001) [2]. Одним из постоянных элементов является ландшафт. Природные условия (температура и влажность воздуха) определяют возможность передачи инфекции (при наличии переносчиков и источника инфекции), состояние и площадь анофелогенных водоемов, определяющих численность переносчика и расположение их по отношению к жилищу человека. В основу оценки маляриогенности территории могут быть положены только постоянно существующие факторы, степень изученности которых позволяет дать количественную оценку их значимости (Юсупова Р.И. и др., 1975; Мансуров А.А., Шамгунова Г.Ш., 2000; Безжова О.В. и др., 2004) [4, 12].

Простая эпидемиологическая модель для оценки инокуляционного индекса и риска заболевания малярией детей раннего возраста. Взаимоотношения паразит - человек - переносчик были выражены математическими категориями, применяемыми при разработке стратегии противомалярийных мероприятий. Модель может быть использована для воспроизведения фактических эпидемиологических процессов и прогнозирования заболеваемости малярией детей раннего возраста в случаях, когда показатель заболеваемости колеблется. Модель можно использовать в качестве основы для оценки степени уменьшения уровня заболеваемости, которое может произойти в результате соответствующего вмешательства с целью досрочного достижения поставленных задач (Пул Дж., Граб Б., 1975) [14].

Одним из методов математического прогнозирования малярии является нелинейная корреляция. Возможность прогноза подразумевает знание законов развития явлений, для установления которых применяются известные методы математической статистики. Составление долгосрочных медицинских прогнозов, по каким - либо видам заболеваний и явлениям позволит глубоко изучить цикличность их возникновения, заранее принять необходимые меры при их критических значениях (Алимов Э.Л. и др., 2001) [14].

Теория возможности управления векторной способностью переносчиков плазмодиев малярии. Данная теория основана на уничтожении личиночной части

популяции, гибели самок, питающихся на зараженном доноре, снижении экстенсивного и интенсивного показателей заражения и, как следствие, уменьшении числа передач через укус уцелевшими зараженными самками. В природных условиях ожидаемый эпидемиологический эффект должен быть выше (Алексеев А.Н., Ганнушкина Л. Н., 2001) [2].

Лугина В.А. (1976) предлагает прогнозировать характер сезона развития популяций комаров методом биоклиматограмм [9].

Однако, вышеперечисленные методы математического моделирования малярии имеют те или иные недостатки и не могут быть эффективно использованы с целью прогнозирования противоэпидемических мероприятий на краткосрочный или долгосрочный срок. Поэтому в данной работе мы решили использовать метод адаптивного моделирования малярии по Брауну, дающего возможность усовершенствовать меры борьбы с малярией на временном этапе на территории с высоким риском ее возврата (на примере Сурхандарьинской области Республики Узбекистан).

Адаптивные модели прогнозирования.

Это модели дисконтирования данных, способные быстро приспосабливать свою структуру и параметры к изменению условий. Инструментами прогноза в адаптивных моделях являются математические с единственным фактором «время».

Адаптивные модели и методы имеют механизм автоматической настройки на изменение исследуемого показателя. Инструментом прогноза является модель, первоначальная оценка параметров которой производится по нескольким первым наблюдениям. На её основе делается прогноз, который сравнивается с фактическими наблюдениями. Далее модель корректируется в соответствии с величиной ошибки прогноза и вновь используется для прогнозирования следующего уровня, вплоть до исчерпания всех моментов наблюдений. Прогноз получается как экстраполяция последней тенденции.

В настоящее время существуют различные адаптивные модели, с определенной точностью соответствующие фактическим наблюдениям. Это модели Брауна Хольта и авторегрессии.

Предположим, что у нас имеются наблюдения за числом больных малярией, в выбранном нами регионе в моменты времени t_1, t_2, \dots, t_n и нас интересует количество больных в момент времени t_{n+1} на определенный срок вперед.

Очевидно, что ответ на этот вопрос важен для подготовки соответствующих медицинских мероприятий против распространения эпидемии малярии.

Пусть для простоты момента наблюдений $t_i = i, i = 1, 2, \dots, n$. Значения для числа больных обозначим $Y(1), \dots, Y(n)$.

В качестве модели рассмотрим линейную модель вида

$$(1) \quad (t) = A_0 + A_1 t, \quad t = 1, 2, \dots, k,$$

где A_0 и A_1 неизвестные параметры, которые оцениваются по методу наименьших квадратов по первым k наблюдениям. В результате получим следующие значения для A_0 и A_1 .

$$(2) \quad A_1 = \sum_{t=1}^k (t - t_{cp}) (Y(t) - Y_{cp}), \quad A_0 = Y_{cp} - A_1 \cdot t_{cp}$$

$$\text{где } t_{cp} = \frac{1}{k} \sum_{t=1}^k t, \quad Y_{cp} = \frac{1}{k} \sum_{t=1}^k Y(t)$$

Этап 1. С использованием параметров A_0 и A_1 по модели Брауна находим прогноз за k шагов ($k \geq 1$):

$$Y_p(t; k) = A_0(t) + A_1(t)k$$

Этап 2. Расчетное значение $Y_p(t; k)$ сравнивают с фактическим $Y(t)$ и вычисляется величина их расхождения (ошибка).

При $k = 1$ имеем:

$$e(t+1) = Y(t+1) - Y_p(t; 1)$$

Этап 3. В соответствии с этой величиной корректируются параметры модели. В модели Брауна модификация осуществляется следующим образом: $A_0(t) = A_0(t-1) + A_1(t-1) + (1-y)^2 e(t)$

$$A_1(t) = A_1(t-1) + (1-y)^2 e(t)$$

Где $A_0(0) = A_0$, $A_1(0) = A_1$, а y - коэффициент дисконтирования данных, изменяющихся в пределах от 0 до 1, и определяется методом численной оптимизации и является постоянным для всего периода наблюдений. Его находят еще и по формуле

$$y = \frac{N-3}{N-1}$$

где N - число наблюдений. Величина $a = 1-y$ называется коэффициентом сглаживания.

Воспользуемся схемой адаптивного прогнозирования. Начальные оценки параметров получим по первым четырем точкам при помощи метода наименьших квадратов по формулам:

$$t_{cp} = \frac{10}{4} = 2,5 \qquad Y_{cp} = \frac{18}{4} = 4,5$$

$$A_1 = \frac{\sum_{t=1}^4 (t - t_{cp}) (Y(t) - Y_{cp})}{\sum_{t=1}^4 (t - t_{cp})^2} = \frac{8}{5} = 1,6$$

$$A_0 = Y_{cp} - A_1 t_{cp} = 4,5 - 1,6 \times 2,5 = 0,5$$

Таким образом, $Y_p(t) = 0,5 + 1,6t$

Возьмем $k=1$, а параметр сглаживания равный 0,2 (значит $\gamma = 0,8$) Расчеты параметров модели Брауна на каждом шаге осуществлялись следующим образом (табл. 2).

Таблица 2.

Пошаговые расчеты параметров модели Брауна

	Y (t)	A ₀	A ₁	Y _p (t)	e(t)
		0,5	1,6		
	2	1,42	1,64	1,1	0,9
	4	3,4	1,68	3,06	0,94
	5	5,05	1,67	5,08	-0,08
	7	6,83	1,68	6,73	0,27
	12	9,77	1,82	8,51	3,49
	15	12,82	1,96	11,59	3,41
	14	14,5	1,93	14,78	-0,78
	13	15,2	1,79	16,43	-3,43
	14	15,91	1,67	16,99	-2,99
	10	14,85	1,37	17,58	-7,58
	9	13,62	1,08	16,22	-7,22
	7	11,93	0,77	14,7	-7,7

Например: на 6 шаге получили модель

$$Y_p(6+k) = 12,82 + 1,96k,$$

прогнозные оценки по этой модели получаются подстановкой в нее значений $k = 1$, $k = 2...$

при $k = 1$ имеем $Y_p(7) \approx 14,78$, что дает расхождения с фактическими данными - 0,78.

Интервальные прогнозные оценки получаются по формуле

$$V(k) = S_y t_{\lambda} \sqrt{1 + 1/N + \{(N + k - t_{cp})^2 / \sum (t - t_{cp})^2\}};$$

где S_y - среднее квадратическое отклонение аппроксимации, t_{λ} - табличное значения критерия Стьюдента с заданным уровнем значимости α :

$$S_y = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^N (Y(1) - Y_p(t))^2}{N-2}}, \quad \text{-среднее квадратическое отклонение}$$

аппроксимации, t_{λ} -табличное значение критерия Стьюдента с заданным уровнем значимости λ .

Таким образом, использование прогнозирования заболеваемости малярии с использованием адаптивного метода Брауна позволит определить возможное число случаев заболевания. Применение математических моделей в эпиднадзоре малярии даст возможность санитарно-эпидемиологической службе республики прогнозировать заболеваемость малярии на нужный период времени и целенаправленно осуществить подготовку противомаларийных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алейник М.Д., Кривицкая В.С. Разработка методов прогнозирования заболеваемости вирусным гепатитом // Журнал микробиологии. 1983.-№2.-С.107-111.
2. Алексеев А.Н., Ганнушкина Л.А. Экспериментальные доказательства возможности

- управления векторной способностью переносчиков плазмодиев малярии // Медицинская паразитология и паразитарные болезни.-2001.-№1.-С.47.
3. Алимов Э.Л., Муталова З.Д., Магзумова Ш.Ш. Нелинейная корреляция и ее применение в медицинских исследованиях // Мед.журнал Узбекистане.-2001.-№5, 6.-С.120-123.
 4. Безжонова О.В., Иваницкий А.В., Федорова М.В. Ночная активность нападения комаров (DIPTERA, CULICIDAE) в Волгограде и его окрестностях // Медицинская паразитология и паразитарные болезни.-2004.-№4.-С.25-27.
 5. Каменский Е.Н., Мартынова З.И., Алексеева З.М. Опыт использования операционно-квалиметрической методики для оценки медико-географической оценки маляриогенности территории // Медицинская паразитология и паразитарные болезни.-1978.-№5.-С.61-69.
 6. Карцев А.Д. Экспериментальное изучение возможности передачи шигелл бытовым путем // Острые кишечные инфекции. Ленинград, 1997.-С.3-7.
 7. Крамчанинов Н.Ф. О прогнозировании заболеваемости населения дизентерией // Здравоохранение Казахстана.-1999.-№3.-С.54-55.
 8. Лемелев В.Р. Эпидемиологический прогноз заболеваемости дизентерией в г.Самарканде на разных этапах борьбы с ней // Актуальные проблемы биологии и медицины Юго-Западного Узбекистана.-Вып.1. Самарканд, 1995.-С.93-94.
 9. Лугина В.А. Прогнозирование характера сезона развития популяций малярийных комаров методом биоклиматограмм // Вопросы эпидемиологического надзора в отношении малярии. Сборник научных трудов.- Ленинград, 1976.-С.100-106.
 10. Лысенко А.Я., Беляев А.Е., Рыбалка В.М. Теория политипичности спорозоитов и эпидемиологические феномены трёхдневной малярии // Тезисы докладов XVI съезда микробиологов и эпидемиологов. -Москва, 1977.-С.255-256.
 11. Мамбетуллаева С.М. Прогнозирование процессов евтрофинирования линейных экосистем Южного Приаралья с помощью имитационного математического моделирования // Инфекция, иммунитет и фармакология.-2004.-№1.-С.151-152.
 12. Мансуров А.А., Шамгунова Г.Ш. Завозная малярия в Узбекистане и меры по недопущению её распространения // Акт. пробл. гигиены, токсикол., эпидемиол. и инфекц.забол. в Респ.Узбекистан: Матер. VII съезда гигиенистов, сан.врачей, эпидемиол. и инфекционистов. Респ.Узбекистан.-Ташкент, 200.-С.160.
 13. Мухтарова С.М. Эпидемиологическая характеристика бактериальной дизентерии у детей дошкольного возраста и оптимизация профилактических мероприятий: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.30 / НИИЭМИЗ. - Ташкент, 2005/120 с.
 14. Пул Дж., Граб Б. Простая эпидемиологическая модель для оценки инокуляционного индекса и риска заболевания малярией детей раннего возраста // Бюллетень ВОЗ.-Том 51.-№5.-1975.-С.486-495.
 15. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. Москва: Медицина.-1989.-304 с.

РЕЗЮМЕ

МЕТОДЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МАЛЯРИИ

Саипов Ф.С., Бабаходжаев С.Н., Халилова З.Т.,
Меркушкина Т.А., Мадаминов М.С.

В данной статье представлен литературный обзор методов математического

моделирования применяемых при прогнозировании различных инфекционных заболеваниях и малярии. Отмечена роль математического моделирования в совершенствовании эпидемиологического надзора в прогнозировании заболеваемости, в описании закономерностей эпидемического процесса для различных условий его развития. Более подробно описаны математические модели прогнозирования малярии, такие как теория политипичности спорозоитов и эпидемиологических феноменов трехдневной малярии, опыт использования оперативно - квалитетрической методики для медико - географической оценки маляриогенности территории, комплексная оценка маляриогенности территории, простая эпидемиологическая модель для оценки инокуляционного индекса и риска заболевания малярией детей раннего возраста, нелинейная корреляция как один из методов математического прогнозирования малярии, теория возможности управления векторной способностью переносчиков плазмодиев малярии. Отдельно упомянуты модели адаптивного прогнозирования, такие как модели Брауна, Хольта и авторегрессии. Показано, что использование прогнозирования заболеваемости малярии с использованием адаптивного метода Брауна позволит определить возможное число случаев заболевания. Отмечено, что применение математических моделей в эпиднадзоре малярии даст возможность санитарно-эпидемиологической службе республики прогнозировать заболеваемость малярии на нужный период времени и целенаправленно осуществить подготовку противомаларийных мероприятий.

ХУЛОСА
ЮҚУМЛИ КАСАЛЛИКЛАРДА ВА БЕЗГАК КАСАЛЛИГИНИ
ЭПИДЕМИОЛГИЯСИДА КЎЛЛАНИЛАДИГАН
ЭПИДЕМИОЛГИК МОДЕЛЛАР

Саипов Ф.С., Бабаходжаев С.Н., Халилова З.Т.,
Меркушкина Т.А., Мадаминов М.С.

Уш бу мақолада хархил турли юқумли касалликларни ва безгак касаллигини башоратида кўлланиладиган математик моделларни адабиёт шархи ёритилган. Эпидемиологик назоратни такомиллаштиришда, касалликни тарқалишини олдини олишда, ҳамда эпидемик процессини хархил вазиятларда математик моделларни самараси алохида кўрсатилган. Безгак касаллигини башоратида кўлланиладиган математик моделларга алохида этибор берилган. Шу жумладан спорозоитларни политипик теориясига, уч кунлик безгак касаллигини эпидемиологик феноменларига, минтақани маляриогенлигини тиббий-жуғрофий баҳолашда кўлланиладиган оператив-квалитетрик усулини амалиётдаги тажрибасига, ҳамда минтақани маляриогенлигини комплекс баҳолашига, бир ёшгача бўлган болаларда инокуляция индекси ва безгак касаллигини тарқалиш хавфини баҳолашда оддий эпидемиологик моделига, "нелинейная корреляция" усулига, безгак касаллигини ташувчиларига раҳбарлик тасири теориясига алохида этибор берилган. Браун, Хольт ва авторегрессия адаптив моделларига безгак касаллигини башоратида алохида этибор берилган. Ҳамда шу нуқтаи назарда Браун усулини безгак касаллигини башоратида самаралиги кўрсатилган. Умуман олганда математик моделларни хар хил турли юқумли ва паразитар касалликларни эпидемиологик назоратда кўлланиши бизнинг республикамизни сантария ва эпидемиология хизматини фаолиятини такомиллаштиришда янги имкониятларни яратиб беради.

SUMMARY
METHODS OF MATHEMATICAL MODELING USED IN THE
EPIDEMIOLOGY OF INFECTIOUS DISEASES AND MALARIA

**Saipov F.S., Babahodzhaev S.N., Khalilov Z.T.,
Merkoushkina T.A., Madaminov M.S.**

This article presents a literature review of methods of mathematical modeling used in the prediction of various infectious diseases and malaria. The role of mathematical modeling to improve surveillance in predicting morbidity, in the description of the regularities of epidemic process for a variety of growing conditions. A more detailed mathematical models of malaria prediction, such as the theory politial sporozoites and epidemiological phenom a vivax, experience with operational - kvalimetric techniques for medical - geographic assessment of malarious areas, a comprehensive assessment of the malarious area, a simple epidemiological model to estimate the inoculation index and children at risk of malaria early age, non-linear correlation as one of the method of mathematical prediction of malaria, the theory of management capabilities vectorial capacity of malaria parasites. Separately mentioned adaptive prediction models such as the Brown model, Holt and autoregression. It is shown that the use of forecasting the incidence of malaria using an adaptive method of Brown's will determine the possible number of cases. It is noted that the application of mathematical models of malaria surveillance will allow the sanitary-epidemiological service of the Republic to predict the incidence of malaria in the desired time period and to carry out targeted training of anti-malaria activities.

УДК: 616.98-07-085

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Ташханова Д.Я., Тоирова С.Ф.
Ташкентская Медицинская Академия

Ключевые слова: Хламидиоз, мутация, ПЦР-система, культуральный, антибиотикорезистентности.

В диагностике уrogenитального хламидиоза значительная роль отводится лабораторным исследованиям, так как от точности поставленного этиологического диагноза зависит успех лечения инфекции [2]. В настоящее время существует большое количество лабораторных тестов с различной чувствительностью и специфичностью, что создает предпосылки для разночтений при интерпретации результатов, и, следовательно, в постановке диагноза [3].

На сегодняшний день инфекционные заболевания уrogenитального тракта, вызываемые видом *Chlamydia trachomatis*, являются одной из серьезных проблем здравоохранения вследствие своего широкого распространения и доказанного риска тяжелых клинических осложнений при отсутствии своевременного лечения [3]. Таким образом, трудности дифференциальной диагностики уrogenитального хламидиоза, а также недостаточная информативность традиционно используемых методов подтверждают актуальность проблемы, в связи с чем возрастает роль научных исследований, направленных на совершенствование диагностики заболевания.

Выделение хламидий в культуре клеток длительное время являлось «золотым стандартом», с которым сравнивали новые методы диагностики, не связанные с выявлением жизнеспособности микроорганизма. Однако культуральное исследование — это сложная и требующая достаточного времени процедура, для которой нет стандартизированных подходов. Информативность метода во многом зависит от условий забора и транспортировки клинического материала, качества клеточных линий и питательных сред, вариантов детекции хламидий, исправности оборудования и других факторов [8]. Поэтому в последние годы для диагностики хламидиоза широко применяются молекулярные методы, в основе которых лежат амплификационные технологии. В отличие от культурального метода исследования, они не требуют специальных условий транспортировки клинического материала для сохранения жизнедеятельности возбудителя и обладают высокой специфичностью, чувствительностью и быстротой выполнения. Однако использование ряда коммерческих тест-систем, основной мишенью которых при выявлении *Ch.trachomatis*, является участок нуклеотидной последовательности видоспецифической криптической плазмиды, выявлена достаточно серьезная проблема. В случае мутации в ДНК-мишени или появления бесплазмидных вариантов хламидий, возможны серьезные диагностические ошибки, ведущие к искажению результатов, а в ряде случаев, к неверной постановке диагноза, как это произошло при появлении «шведского варианта» *Ch.trachomatis*.

Наряду с урогенитальными широко распространены респираторные хламидиозы, к числу которых относят острые респираторные заболевания и пневмонии, возникающие в результате заражения как *Ch.trachomatis*, так и *Chlamydia pneumoniae*. Создание универсальной ПЦР-системы для выявления и видовой дифференциации ДНК хламидий как из урогенитального тракта (*Ch.trachomatis*), так и верхних дыхательных путей (*Ch.trachomatis* или *Chl.pneumoniae*) представляет собой актуальную задачу для практического здравоохранения. Сообщения последних лет свидетельствуют о возникновении проблемы резистентности хламидий к антибиотикам. Определение чувствительности к лекарственным препаратам культуральным методом сопряжено с трудностями стандартизации процедуры и интерпретации результатов. Поэтому исследования отечественных и зарубежных ученых направлены на разработку методических подходов оценки наличия в ДНК микроорганизмов генетических детерминант, определяющих устойчивость к антибиотикам [2,5,8].

Среди *Ch.trachomatis* выделяют 19 генотипов, которые отличаются распространенностью в популяции, клеточным тропизмом, вирулентностью и иммуногенностью. Типирование хламидий не имеет значения для постановки клинического диагноза, но является важной частью в эпидемиологическом исследовании, в изучении клинических проявлений, ответа на лечение, а также в создании вакцины. В связи с тем, что эталонный метод генотипирования, основанный на секвенировании гена кодирующего основной белок наружной мембраны хламидий, сопряжен с рядом трудностей и не доступен для рутинных исследований, актуальным представляется вопрос о нахождении альтернативных путей типирования *Ch.trachomatis*.

Таким образом, трудности дифференциальной диагностики урогенитального хламидиоза, а также недостаточная информативность традиционно используемых методов подтверждают актуальность проблемы, в связи с чем возрастает роль научных исследований, направленных на совершенствование диагностики заболевания.

Цель исследования. Бактериологический исследования урогенитального хламидиоза, оценить информативность лабораторных методов диагностики, алгоритма применения.

Задачи исследования.

1. Оценить информативность лабораторных методов диагностики урогенитального хламидиоза течения инфекционного процесса.
2. Разработать ПЦР-систему для одновременного выявления и видовой дифференциации ДНК *Chl.pneumoniae* и *Ch.trachomatis*, а также ПЦР-систему для верификации штаммов *Chtrachomatis*, выделенных от человека, с наличием, либо отсутствием участка нуклеотидной последовательности ДНК критической плазмиды.
3. Разработать способ генотипирования штаммов *Ch.trachomatis* методом ПЦР.
4. Установить наличие генетических детерминант антибиотикорезистентности штаммов хламидий методом ПЦР.
5. Подобрать оптимальные условия культивирования *Ch.trachomatis* и определить набор методических приёмов для детекции хламидий в культуре клеток.
6. Дать оценку диагностической значимости лабораторных методов выявления *Ch.trachomatis* с учетом их модификаций и предложить алгоритм прямой детекции хламидий в клиническом материале.

Материалы и методы исследований.

Результаты работы основаны на лабораторном исследовании 86 образцов микробиологического материала от клинически обследованных пациентов.

Материалом для исследования служили мазки-соскобы из цервикального канала и уретры женщин и мужчин, и соскобы с задней стенки глотки. Взятие материала производилось с помощью стерильных универсальных одноразовых зондов, позволяющих получить слой эпителиальных клеток слизистой.

Лабораторные методы исследования использовали культуральный, цитологический, серологический и молекулярно-генетические методы.

Результаты исследований и их обсуждение.

Сравнительная характеристика информативности лабораторных методов диагностики урогенитального хламидиоза в зависимости от характера течения инфекционного процесса

Проведено лабораторное исследование образцов биологического материала от 43 пациентов с подозрением на хламидиоз (30 женщин и 13 мужчин), разделенных на две группы. В первую группу вошли 20 пациентов, предъявлявших жалобы на обильные выделения из УГТ, жжение и рези при мочеиспускании; во вторую группу - 23 человек без выраженной симптоматики, имевшие в анамнезе хронические заболевания УГТ.

Контрольную группу составили 43 человек, не предъявлявших жалобы и обратившихся с целью профилактического осмотра. Среди обследованных пациентов первой группы в 72% случаев (n=18) наличие инфекции было подтверждено четырьмя методами (ИФА, ПЦР, Культуральный (КМ) и цитологический метод (ЦМ)). У 8% (n=2) пациентов хламидийная инфекция была подтверждена тремя методами (ПЦР, ИФА, КМ).

У 20% (n=5) возбудитель верифицирован только в комбинации ПЦР и ИФА без выявления хламидий культуральным и цитологическим методами. Коэффициент корреляции (rs) между наличием выраженных клинических проявлений заболевания и положительными результатами лабораторных тестов по культуральному исследованию

составил - 0,49; ПЦР- 1,0; ИФА-1,0; ЦМ-0,48. Другая картина наблюдалась во второй группе пациентов. Наличие инфекции, подтвержденное четырьмя методами, наблюдалось в 12% случаев (n=3). У 16% (n=4) пациентов хламидийная инфекция была подтверждена комбинацией ПЦР, ИФА и КМ. Еще у 12% (n=3) - комбинацией ПЦР и КМ.

При отрицательном результате культурального и цитологического методов, положительные результаты только по ПЦР выявлены в 4 (n=1), только по ИФА - в 44 (n=1), по комбинации ПЦР и ИФА - в 12% (n=3) случаев. Коэффициент корреляции (rs) между наличием стертых клинических проявлений заболевания и положительными результатами лабораторных тестов по культуральному исследованию составил - 0,39; ПЦР - 0,59; ИФА - 0,71; ЦМ -0,23. В контрольной группе пациентов результаты исследования всеми предложенными методами были отрицательными.

Таким образом, показатели корреляционного анализа свидетельствуют о тесной взаимосвязи показателей лабораторных тестов и характеристик течения хламидийной инфекции. Установлено, что наиболее сильная корреляционная связь прослеживается при клинически выраженном течении процесса - с положительными результатами ПЦР и ИФА, средняя - с положительными результатами культурального и цитологического исследования. При бессимптомном процессе выявляется сильная корреляционная связь - с положительными результатами ИФА, средняя - с ПЦР, слабая корреляция - с сочетанием положительных результатов культурального и цитологического исследований.

Разработка ПЦР-системы для одновременного выявления и видовой дифференциации ДНК *Chl.pneumoniae* и *Ch.trachomatis*, а также ПЦР-системы для верификации штаммов *Ch.trachomatis*, выделенных от человека, с наличием, либо отсутствием участка нуклеотидной последовательности ДНК криптокислотной плазмиды.

В модельных экспериментах, по оценке аналитической чувствительности предлагаемых тест-систем с использованием разведений ДНК референс штаммов хламидий, установлено, что нижний предел обнаружения и *Ch.trachomatis* и *Chl.pneumoniae* составляет от 5 до 10 геном-эквивалентов на реакцию. При этом неспецифическая амплификация не наблюдается. Апробацию чувствительности системы видовой верификации хламидий и системы по обнаружению участка нуклеотидной последовательности ДНК криптокислотной плазмиды проводили на биологическом материале мазков-соскобов, полученных из уретры, цервикального канала у 35, и носоглотки у 2 человек, обратившихся в диагностический центр. У 27 пациентов в клиническом материале из урогенитального тракта обнаружена ДНК штаммов *Ch.trachomatis*, несущих участок нуклеотидной последовательности ДНК криптокислотной плазмиды. У одного пациента в соскобе из уретры обнаружен штамм *Ch. trachomatis*, детектируемый только при амплификации фрагмента 16S рРНК гена *Ch. trachomatis* и показывающий отрицательный результат при детекции участка ДНК плазмиды. У 7 пациентов хламидии не обнаружены. Из двух штаммов *Chl.pneumoniae*, выделенных из верхних дыхательных путей и подтвержденных на культуре клеток ФИТЦ-мечеными антителами, только один был подтвержден системой видовой верификации как *Chl.pneumoniae*. Другой штамм был детектирован как *Ch. trachomatis*, что говорит о наличии перекрестной реакции при выявлении хламидий ФИТЦ-мечеными антителами в реакции иммунофлуоресценции.

При оценке штамма *Ch.trachomatis* от пациента с патологией органов дыхания на наличие или отсутствия участка ДНК плазмиды, получен положительный результат, что также подтверждалось коммерческим набором «АмплиСенсChlamydiastrachomatis- EPh».

Таким образом, предлагаемые ПЦР-системы позволяют не только выявлять возбудителей (в большем проценте случаев по сравнению с коммерческими тест-системами, генетической мишенью в которых является криптическая плазмида *Ch. trachomatis*), но и осуществлять дифференциацию хламидий. Тест-системы могут применяться для выявления ДНК *Ch. pneumoniae* и *Ch. trachomatis* в образцах клинического материала и в культуре клеток для повышения диагностической значимости метода.

Разработка способа молекулярно-генетического типирования методом ПЦР и анализ наличия генетических детерминант антибиотикорезистентности штаммов *Ch. trachomatis*

В настоящее время типирование *Ch. trachomatis* нацелено на разработку и применение молекулярно-генетических методов с использованием вариабельных участков гена *omp1*. Насчитывается 19 генотипов *Ch. trachomatis*, объединенных в три группы: группа В (генотипы В, Ва, D, Da, E, Lb L2, L2a), группа С (генотипы А, С, H, I, Ja, J, K и L3), и промежуточная группа (генотипы F, G, Ga).

Проведено типирование 26 образцов *Ch. trachomatis*, с использованием метода ПДРФ, в качестве сравнения. Анализ длин рестрикционных фрагментов ДНК, полученных в ходе реакции, с представленными в базе данных GeneBank, характерных для каждого из известных генотипов, позволил сгруппировать их в 5 ПДРФ-групп: штаммы, наиболее близкие по ПДРФ-профилям к штаммам генотипа К (n=11); генотипа G (n=5); генотипа E (n=4); генотипа F (n=2); генотипа J (n=1). В трех образцах результат оказался не информативен вследствие возможного наличия в них смеси нескольких генотипов возбудителя.

Генотипирование с использованием сконструированных олигонуклеотидных праймеров в реакции ПЦР осуществлялось в два этапа без привлечения ферментативных реакций в присутствии рестриктаз. На первом этапе проводили ПЦР с использованием специфических праймеров к группам генотипов (В, С и промежуточной). Далее, при положительной ПЦР с праймерами одной из групп, проводили ПЦР со специфичными праймерами, тем самым определяя генотип штамма *Ch. trachomatis*.

Результаты типирования совпали с результатами ПДРФ, а в трех неопределенных образцах выявилась смесь штаммов двух генотипов. Причем в ассоциации всегда присутствовал генотип К. В ходе типирования 26 образцов методом ПЦР установлена циркуляция 5 генотипов: G, E, J, F, K. У мужчин встречались генотипы G (14%), E (21%), J (7%), F (14%), K (44%); у женщин - генотипы G (37,5%), E (19%), K (43,5%).

Установлено, что генотип G у женщин встречается чаще, чем у мужчин, генотипы K и E- распределены в равных долях, а генотипы F и J встречались исключительно у мужчин. При оценке взаимосвязи клинического проявления заболевания и генотипа возбудителя показано, что генотипы G, J, E и F с равной частотой определяют тот или иной характер клинической симптоматики, а генотип K чаще всего определяет клинически выраженное течение инфекции.

Выводы.

1. При сравнительной характеристике информативности общепринятых методов верификации применение корреляционного анализа позволило установить тесную взаимосвязь между обнаружением хламидий или их маркеров и характером течения инфекционного процесса.

2. Впервые разработанные ПЦР-системы для диагностики хламидийной инфекции позволяют одновременно выявлять ДНК, а также верифицировать штаммы вида *Ch.trachomatis* наличием, либо отсутствием участка нуклеотидной последовательности ДНК критической плазмиды.

3. Впервые разработанный способ генетического типирования штаммов *Ch.trachomatis* методом ПЦР позволяет в короткие сроки производить внутривидовую дифференциацию клинических изолятов и музейных штаммов хламидий для определения принадлежности к тому или иному генотипу.

4. Установлено наличие генетических детерминант антибиотикорезистентности к тетрациклам и макролидам у штаммов *Ch.trachomatis* методом ПЦР с использованием оригинальных праймеров. Дальнейшая работа над расширением возможностей метода может привести к созданию на его основе простого и надежного инструмента для определения антибиотикорезистентности штаммов хламидий.

5. Оптимизация условий культивирования и предложенный комплекс детекции хламидий в культуре клеток сводят к минимуму наличие ложноположительных и ложноотрицательных результатов, повышая диагностическую ценность культурального метода исследования на хламидиоз.

6. Проведённая оценка диагностической значимости общепринятых методов лабораторной диагностики хламидиоза с учетом их модификации позволила предложить алгоритм прямой детекции хламидий в клиническом материале.

Практические рекомендации. Для диагностики хламидийной инфекции целесообразно использование нескольких взаимодополняющих тестов с учетом характера течения инфекционного процесса.

Предложенные модифицированные культуральный и молекулярно-генетические методы, включённые в алгоритм прямой детекции хламидий в клиническом материале, позволяют провести выявление и дать объективную оценку генотипических и фенотипических свойств возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Ш.Р., Мухамедов Э.М., Нурузова З.А. // Микробиологиядан лаборатория машғулотларига доир кўлланма. Тошкент, 2013 й. 499 с.
2. Биохимические маркеры внутриутробной инфекции Текст. / Н.Е. Кан [и др.] // Материалы VI Российского форума "Мать и дитя". М., 1215 окт. 2004.-С. 214-215
3. Гречишникова О.Г. Фенотипическая характеристика штаммов хламидий, выделенных от человека и обезьян культуральным методом / О.Г. Гречишникова, В.В. Слободенюк, В.А. Алешкин, Б.А. Лапин, С.С. Афанасьев, В.Ф. Ликов, Е.А. Воропаева, Э.К. Джикидзе, Ю.В. Несвижский, Н.В. Воложанцев, Н.Н. Полещук, Э.А. Светоч, И.А. Дятлов, М.С. Афанасьев, О.В. Рубальский, В.А. Метельская, А.Л. Байракова, Л.В. Рубанин, Е.А. Егорова, Е.О. Рубальский, З.Б. Квачева, Й.В. Евсегнеева, А.В. Караулов // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. -2009 - № 3. - С.44-53.
4. Слободенюк В.В. ПЦР-детекция и идентификация возбудителей хламидийных инфекций человека и обезьян / В.В. Слободенюк, В.А. Алешкин, Б.А. Лапин, С.С. Афанасьев, Д.В. Кокушков, О.Г. Гречишникова, Е.А. Воропаева, Э.К. Джикидзе, Ю.В. Несвижский, Н.В. Воложанцев, Э.А. Светоч, И.А. Дятлов, М.С. Афанасьев, О.В.

Рубальский, В.А. Метельская, А.Л. Байракова, Е.А. Егорова, Е.О. Рубальский, И.В. Евсегнеева, А.В. Караулов // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. -2009 - № 3. - С.54-62.

5. Караулов А.В. Хламидийная инфекция. Новые аспекты патогенеза, иммунологии, верификации и лечения инфекции у человека и приматов / А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Б.А. Лапин, Воропаева Е.А., М.С. Афанасьев, В.В. Слободенюк, А.В. Алёшкин, А.Л. Байракова, О.Г. Гречишникова, И.А. Дятлов, Х.М. Галимзянов, И.В. Евсегнеева, Э.К. Джикидзе, О.В. Рубальский, Ю.В. Несвижский, А.Ю. Миронов, О.Г. Фотиади, Л.И. Кафарская, О.М. Кострова, А.П. Топтыгина, Н.С. Матвеевская, Д.С. Афанасьев, Е.О. Рубальский, Э.А. Светоч, С.Ю. Пчелинцев, О.В. Логунов, Л.И. Новикова, В.Ф. Ликов.- М., Издательство первого МГМУ им. И.М. Сеченова.-2012.-256 с.

6. Slobodenuk V.V. The comparative estimation of diagnostic value of laboratory methods for urogenital chlamydiosis in humans and monkeys / V.V. Slobodenuk, V.A. Aleshkin,

7. В.А. Lapin, A.V. Karaulov, S.S. Afanasiev, O.G. Grechishnikova, E.A. Voropaeva, E.K. Jikidze, U.V. Nesvizskii, M.S. Afanasiev, V.A. Metelskaia, A.L. Birakova, E.A. Egorova // FEMS 2009, 3rd Congress of European Microbiologists. Gothenburg, Sweden, June 28-July 2, 2009.

8. Karaulov Alexander. Identification of Phylogenetic Position in the Chlamydiaceae Family for Chlamydia Strains Released from Monkeys and Humans with Chlamydial Pathology / Alexander Karaulov, Vladimar Aleshkin, Vladimir Slobodenyuk, Olga Grechishnikova, Stanislav Afanasyev, Boris Lapin, Eteri Dzhikidze, Yuriy Nesvizhsky, Elena Voropayeva, Maxim Afanasyev, Andrei Aleshkin, Valeria Metelskaya, Ekaterina Yegorova, and Alexandra Bayrakova // Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. - Volume 2010, Article ID 130760, 11 pages.

РЕЗЮМЕ

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА

Ташханова Д.Я., Тоирова С.Ф.

Целью исследования служила бактериологические исследования урогенитального хламидиоза с дальнейшей оценкой информативности лабораторных методов диагностики. Материалом для исследования служили мазки-соскобы из цервикального канала и уретры женщин и мужчин, и соскобы с задней стенки глотки. Установлено, что для диагностики хламидийной инфекции целесообразно использование нескольких взаимодополняющих тестов с учетом характера течения инфекционного процесса.

SUMMARY

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL LABORATORY STUDY OF UROGENITAL CHLAMEDIOSIS

Tashhanova D.Ya., Toirova S.F.

The main aims of our research were bacteriological studies of urogenital chlamydiosis with further valuation of informational content of laboratory diagnostic methods.

Study material served scrapping from endocervical channel and urethra of women and men. And scrapings with the posterior pharyngeal wall. It was found that for the diagnosis of chlamydial

infection it is advisable to use several complementary tests based on the character and severity of infection

УДК: 616-053.2+616.3-616:579.61:616.9+61:577.1+616-074

**ОИВ –ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАР ЙЎҒОН ИЧАК
МИКРОФЛОРАСИ ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ БАКТЕРИОЛОГИК ТАҲЛИЛИ**

Ҳасанов Ф.Ш., Нурузова З.А., Файзуллаева Д.Б., Ёдгорова Н.Т.

Тошкент Тиббиёт Академияси,

Республика ОИТСга қарши кураш маркази клиникаси

Калит сўзлар: ОИВ-инфекцияси, ОИТС, ичак микрофлораси бузилишлари

Мавзунинг долзарблиги. Ҳозирги даврда бутун дунёда ва шу жумладан Ўзбекистонда ҳам энг долзарб тиббий-ижтимоий муаммолардан бири ОИВ–инфекцияси ҳисобланади [1,2]. Охириги йилларда олинган маълумотлар шуни кўрсатмоқдаки, организмда рўй бераётган ҳар қандай жараёнлар ичак микрофлораси ва иммун система билан узвий боғлиқ, айниқса бу боғлиқлик иммун система ва ичак микрофлораси ўртасида яққол наъмоён бўлади. Адабиёт шарҳларида келтирилган маълумотлар асосида шуни айтиш мумкинки, ОИВ–инфекциясида иммун системада кучли танқисликлар кузатилади[3,4]. Ичак микрофлораси эса организмда муҳим бўлган ҳимоя функциясини бажаради ва шу билан биргаликда иммун системани ҳар доим активлашиб туришини таъминлайди. Ичак микрофлорасининг миқдорий ва фойзли кўрсаткичларининг бузилиши организмнинг юқумли касалликларга қарши курашиш хусусиятига ва маҳаллий иммунитетга негатив таъсир кўрсатади. ОИВ–инфекциясида эса юқорида айтилганидек, вируснинг асосий таъсири иммун тизим учун ниҳоятда зарур бўлган СД4 (Т-хелпер) лимфоцитларни камайтиришга ва иммунтанқислик ҳолатини келтириб чиқаришга қаратилган. Ичакдаги дисбиотик ўзгаришлар эса ОИВ–инфекциясининг кечишини янада чуқурлаштириши мумкин. Шу билан бир қаторда ОИВ–ичакнинг эпителия қаватини бутунлигини бузади ва дизбактериоз келиб чиқишига шароит яратиб беради[4,5,6].

Олинган маълумотлардан кўриниб турибдики, ОИВ-инфекцияси кечиши ичакнинг нормал микрофлорасининг роли ишонарли маълумотлар асосида тасдиқланган. Одамнинг нормал ичак микрофлораси организмда жуда муҳим бўлган индикатор система бўлиб, ундаги ўзгаришлар асосий касалликлар ва шу жумладан, ОИВ-инфекциясини кечишига ҳам салбий таъсир кўрсатиши табиийдир. Адабиёт шарҳларида ОИВ–инфекцияси билан оғриган беморларнинг ичак микрофлораси ҳолати ўрганилган, лекин ОИВ–инфекциясининг клиник кечиш даврлари бўйича йўғон ичак ичак микрофлорасида рўй бераётган ўзгаришлар ҳақида адабиётлар шарҳларида ва шу жумладан, Ўзбекистон шароитида биз учратмадик. Шунинг учун бизнинг илмий ишимизнинг асосий йўналиши ОИВ–инфекциясининг клиник даврларида йўғон ичак микрофлорасидаги ўзгаришлар ва уларни таҳлил қилишга қаратилди.

Материал ва текшириш усуллари. Мазкур илмий ишга Республика ОИТСга қарши кураш маркази таъсарруфидаги махсулаштирилган юқумли касалликлар клиникасида даволанаётган 55 нафар ОИВ-инфекцияси билан оғриган II, III, IV- клиник босқичдаги

беморлар ва назорат гуруҳи учун 13 та соғлом шахслар киритилди. Бактериологик текширувлар ушбу клиниканинг бактериологик лабораториясидада олиб борилди.

Ажратиб олинган бактериялар тургача идентификация қилинди (Bergey. 2010).

Биз илмий ишимиз давомида дисбактериознинг даражаларини аниқлашда Россия Федерацияси олимларидан А.В. Алешукина (2003 й.) ва РФ Медицина Академияси қошидаги Н.Ф. Гамалеи номидаги ЭМИТИ ходимлари томонидан ишлаб чиқилган методик қўлланма “Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника” дан (2007) фойдаландик. Бу таклиф қилинган усулларга кўра, йўғон ичак микрофлорасидаги дисбиотик бузилишларини тўртта даража бўйича баҳолаш таклиф қилинган.

Олинган натижалар ва уларни тахлили.

ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларнинг йўғон ичак микрофлорасини касалликнинг клиник кечиши бўйича учраш кўрсаткичлари бўйича олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган.

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, ОИВ–инфекцияси билан оғриган II-КЛБ беморлар йўғон ичак микрофлорасини назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирилганда, шу гуруҳ беморлар учун энг муҳим бўлган *Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.* ва *Lactobacillus spp.* лар мос равишда назорат гуруҳига нисбатан (15,4 % ва 7,7,%) камайган (жадвал 3.1.). Шундай кўрсаткич ичакнинг индиген микрофлораси бўлган нормал *E. coli* (30,8%) ҳам таълуқли бўлди. Шу билан бир қаторда ичак таёқчасининг лактоза негатив ва гемолитик штамларининг учраш кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 3,1 ва 5 маротаба кўпайганлиги маълум бўлди.

Энтеробактериялар оиласи вакилларида *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* лар бу гуруҳ беморларда ичакнинг индиген микрофлорасига нисбатан уларнинг учраш кўрсаткичлари мос равишда ошган (46,1 дан 53,8% ва 0,0 дан 23,1%). Шундай ўзгаришлар факультатив бактериялар вакилларида бўлган Грам мусбат кокклар ва *Candida spp.* кўрсаткичларига ҳам характерли бўлди. Бу гуруҳ бактерияларнинг ичакда учровчи нормал вакилларида учраш кўрсаткичлари камайиши билан, уларнинг патоген (гемололитик) формаларининг нормал ичак микрофлораси таркибида кўпайиши кузатилди. Агар *S. aureus* нормада 7,7 % учраган бўлса, ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларда бу кўрсаткич 3,9 маротаба ошганлиги аниқланди.

1-жадвал

ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларнинг йўғон ичак микроорганизмларининг касалликнинг клиник кечиши бўйича учраш миқдори (Log КХҚБ/г)

№	Ажратиб олинган микроорганизмлар	Назорат гуруҳи	II-КЛБ ОИВ-инфекцияли беморлар	III-КЛБ ОИВ-инфекцияли беморлар	IV-КЛБ ОИВ-инфекцияли беморлар
1.	<i>Bacteroides spp.</i>	9,13±0,6	6,8±0,2**	5,68±0,14** °°	4,59±0,17** °°°
2.	<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,13±0,6	5,6±0,18**	5,36±0,18**	4,23±0,13**
3.	<i>Lactobacillus spp.</i>	7,5±0,19	5,05±0,28**	4,6±0,26**	5,20±0,19**°
4.	<i>E. coli (L+)</i>	7,13±0,15	5,7±0,12**	4,13±0,18** °°	3,74±0,12** °°
5.	<i>E. coli (L-)</i>	2,2±0,16	3,9±0,17**	4,2±0,18**	5,07±0,10** °°°

8.	<i>Proteus spp.</i>	2,4±0,19	3,7±0,1	3,6±0,17**	5,59±0,15** ° ° ° °
9.	<i>Klebsiella spp.</i>	0,0±0,0	2,2±0,16**	4,05±0,17** ° °	4,1±0,03** ° °
10.	<i>Enterococcus spp.</i>	5,2±0,3	4,9±0,13	4,1±0,16 ° °	3,73±0,11** ° °
11.	<i>S. aureus</i>	0,0±0,0	3,5±0,12**	4,2±0,20** °	5,06±0,21** ° ° °
12.	<i>Staphylococcus spp.</i>	4,8±0,2	4,6±0,18	4,2±0,09* °	3,70±0,14** ° ° °
13.	<i>Streptococcus (gem.)</i>	0,0±0,0	3,3±0,21**	4,6±0,16** ° °	5,08±0,14** ° ° °
14.	<i>Streptococcus (negem.)</i>	4,6±0,2	4,34±0,19	4,7±0,16	3,93±0,15* ° °
15.	<i>Candida spp.</i>	2,5±0,3	3,6±0,26*	4,7±0,17** ° °	5,17±0,04** ° ° ° °

Изоҳ: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,001$; назорат гуруҳига нисбатан : ° - $P < 0,05$; °° - $P < 0,001$ II-КЛБ нисбатан; ‘ - $P < 0,05$; ‘‘ - $P < 0,001$ III-КЛБ ОИВ нисбатан.

Шундай қилиб, ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларда ичак микрофлорасини учраш даражаси ўрганилганда, ичак биоценози таркибидаги индиген бактерия вакиллари назорат гуруҳи кўрсаткичларидан камайиб кетиши маълум бўлди. Бу кўрсаткичлар назорат гуруҳлари кўрсаткичлари билан таққосланганда нормал микрофлорани асосий вакиллари бактериод, лакто- ва бифидумбактериялар ҳамма гуруҳ вакилларида ҳам кам регистрация қилиниши билан ажралиб турди. Ичак таркибидаги индоген бактериялар вакиллари бунчалик камайиб кетиши шартли-патоген бактерияларни кўпайиб кетишига сабаб бўлганлиги эҳтимолдан узоқ эмас.

ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларда ичак микрофлорасидаги бактерияларнинг учраш даражасидаги нисбий ўзгаришлар, уларнинг миқдорий ва сифат кўрсаткичларига ҳам таъсир қилган (диаграмма 1). Соғлом одамларда юқорида қайд қилингандек, йўғон ичакда асосан бактериодлар, бифидумбактерия ва лактобактериялар кўп учрайди, чунки бу бактериялар ичакнинг асосий индиген флорасини ташкил қилади.

ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларда ичак микрофлорасида қатъий анаэроб бактериялар вакиллари назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан ишонарли 4 маротаба камайиши, бу ўз навбатида факультатив бактерияларни 4 маротаба ошишига ($P < 0,001$) сабаб бўлди (жадвал 1). Анаэроб бактерияларнинг бундай камайиш тенденцияси асосан *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.* вакилларида рўй берди.

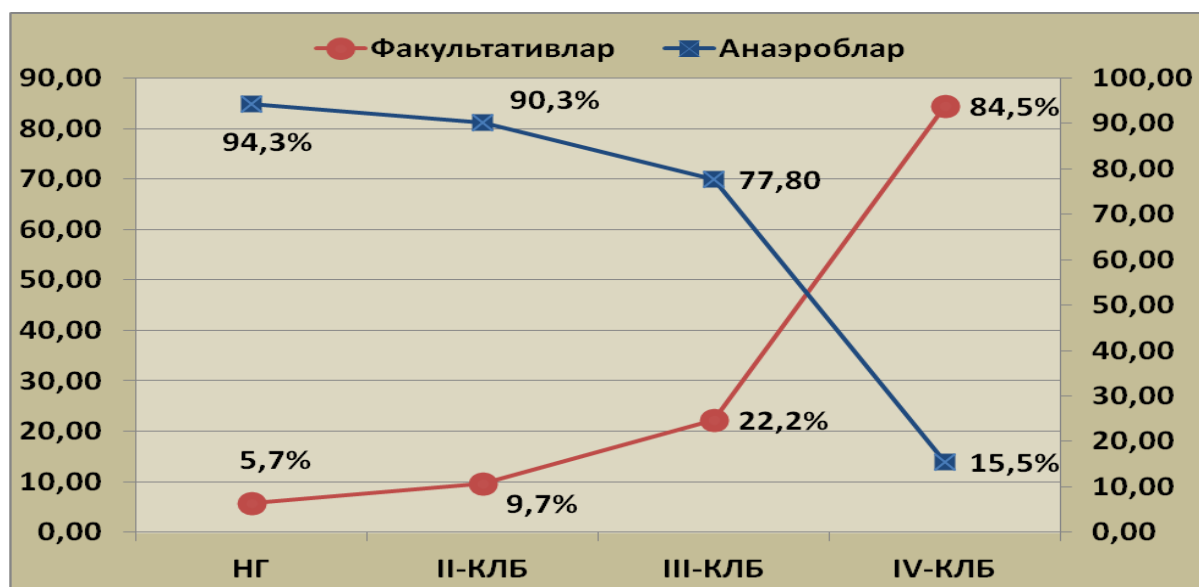


Диаграмма 1. ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларда ичак микрофлорасидаги умумий микроблар миқдорига нисбатан анаэроб ва факультатив бактерияларнинг % даги кўрсаткичлари.

Факультатив индигенлар таркибига кирувчи нормал ферментатив хусусиятли *E.coli* L(+) ning миқдори назорат гуруҳига нисбатан 29,8 мартаба камайган ва ўртача гуруҳ учун $8E+05 \pm 1E+05$ КХҚБ/г кўрсаткичлар ўртасидаги фарқ ишонarli ($P < 0,001$). Шу билан бир қаторда, *E.coli* L(-) ва гемолитик штаммларининг миқдорий жиҳатдан назорат гуруҳига нисбатан ишонarli ($P < 0,001$) ошиши мос равишда (53,7 ва 45,2 мартаба) кузатилди. Шундай ўзгаришлар нормал *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* бактерияларига ҳам мансуб бўлди.

Йўғон ичак микрофлораси таркибига нормал шароитга ҳос булмаган ёки жуда кам миқдорларда учровчи бактерияларнинг гемолитик формалари бу гуруҳ беморлар ичак микрофлораси таркибида уларни миқдор кўрсаткичлари кўпайиб кетганлиги аниқланди. Буларга асосан гемолитик ичак таёқчаси, гемолитик стретоккоклар (А) гуруҳи ва патоген *S.aureus* мисол бўлади.

Бундан ташқари соғлом гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 10,8 мартаба, *Candida spp.* замбуриғлари ошган.

Шундай қилиб, ОИВ-инфекцияси билан оғриган II-КЛБ беморларнинг йўғон ичак микрофлорасини ўрганганимизда йўғон ичак микробиоценозида дисбиотик ўзгаришлар рўй бераётганлигига гувоҳ бўлдик. Бу дисбиотик ўзгаришларга биринчи навбатда ичак биоценозидаги қатъий анаэроб бактерияларнинг миқдорий кўрсаткичлари ўртасидаги биологик мувозанатни бузилиши олиб келган. Индиген микроорганизмларни ичакда учрашини камайиши беморларда ичак микрофлорасида дисбиотик ҳолат борлигини билдиради. Келтирилган усуллардан фойдаланиб ОИВ-инфекцияси билан оғриган II-КЛБ беморларнинг йўғон ичак микрофлорасидаги дисбиотик ўзгаришларни таҳлил қилганимизда қуйидаги натижаларни олдик: ДИ –II даражаси 53,8%; ДИ –III даражаси 38,5%; ДИ –IV даражаси 7,75% (диаграмма 2).

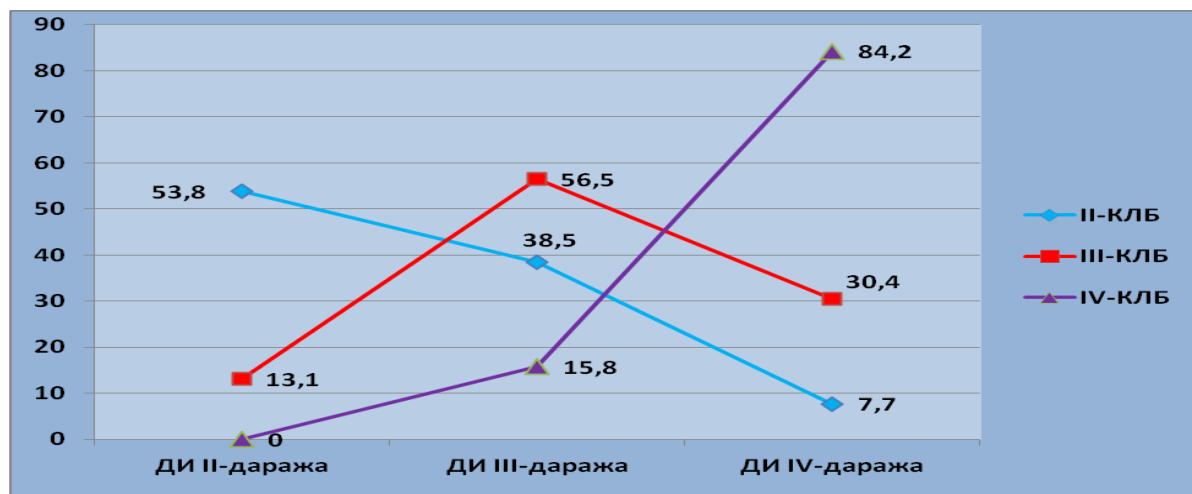


Диаграмма 2. ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларнинг йўғон ичак микрофлорасида касалликнинг клиник кечиши бўйича дисбактериозни учраш кўрсаткичлари (текширилган контингент сонига нисбатан %).

Хулосалар:

1. ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларда ичак микрофлораси таркибидаги индиген бактерия вакиллари назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 2,5 мартаба камайиб кетиши аниқланди.
2. ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларда ичак микрофлорасида қатъий анаэроб бактериялар вакиллари назорат гуруҳининг кўрсаткичларига нисбатан ишонарли 4 мартаба камайиши, бу ўз навбатида факультатив бактерияларни 4 мартаба ошишига ($P < 0,001$) сабаб бўлди. Анаэроб бактерияларнинг бундай камайиш тенденцияси асосан *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.* вакилларида рўй берди
3. Дисбиотик ўзгаришларнинг даражаси касалликнинг клиник кечиши билан тўғри пропорционал боғлиқликга эга экан, касаллик клиник жихатдан оғирроқ бўлса ва ОИТС вирусининг юкламаси конда қанчалик юқори бўлса, дисбиотик ўзгаришнинг даражаси ҳам шунчалик юқори эканлиги маълум бўлди.

АДАБИЁТЛАР

1. Атабеков Н.С. и соавт. Факторы эпидемического процесса при ВИЧ- инфекции в Республике Узбекистан// Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции Достижения и перспективы педиатрии в Республике Узбекистан.-2012.-С.64.
2. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации /Под ред. Покровского В.В. - М.: ГЭОТАР-Медиа.-2012.-№1. -С. 52–55.
3. Равкатовна М.Н. Микробный биоценоз кишечника у больных ВИЧ-инфекцией и способ его коррекции, автореферат, Москва.-2008.-С. 4-12.
4. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection // Nature Medicine/ -2006.- Vol. 12.- P. 1365–1371.
5. Gori A., Tincati C., Rizzardini G. et al. Early impairment of gut function and gut flora supporting a role for alteration of gastrointestinal mucosa in human immunodeficiency virus pathogenesis // Journal of Clinical Microbiology. – 2008. - Vol. 46(2). - P. 757–758.

6. Vujkovic-Cvijin I., Dunham R.M., Iwai S. et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism // Science Translational Medicine. – 2013. - Vol. 5(193). – P. 91-98.

ХУЛОСА

ОИВ –ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАР ЙЎҒОН ИЧАК МИКРОФЛОРАСИ ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ БАКТЕРИОЛОГИК ТАҲЛИЛИ

ОИВ-инфекцияси билан оғриган, касалликнинг ҳар хил босқичидаги 55 нафар беморлар нажаси олиниб, микробиологик текширувдан ўтказилди: 13 (23,6%) нафар II-клиник босқичдаги, 23 (41,8%) нафар — III-клиник босқичдаги, 19 (34,6%) нафар IV-клиник босқичдаги беморлар.

Ичак микрофлораси бузилишлари текширилган беморларнинг 100% да аниқланди. Ичак индиген микрофлорасининг камайиши асосан *Bacteroides spp*, *Lactobacillus spp*. вакилларида устунлик қилди. (Уларни микдорининг меъёрий кўрсаткичлардан камайиши 70,3% беморда кузатилди). 57,1% беморда шартли-патоген микроорганизмларнинг меъёрий кўрсаткичларга нисбатан кўп ўсиши кузатилди ва уларнинг ичида етакчи ўринни *S. aureus* ва *Candida spp*. авлоди замбруғлари эгаллади. Ичак микрофлораси ўзгаришлари ОИВ-инфекциясининг клиник босқичларига ва оппортунистик инфекциялар мавжудлигига боғлиқ бўлди.

РЕЗЮМЕ

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Проведено микробиологическое исследование образцов кала у 55 пациентов, находящихся на разных стадиях ВИЧ-инфекции: 13 (23,6%) больных — на II стадии, 23 (41,8%) — на III стадии, 19 (34,6%) — на IV стадии. Проведено микробиологическое исследование образцов кала путём посева на питательные среды.

Нарушения микробиоценоза кишечника выявлены у 100% пациентов. Преобладало снижение облигатных микроорганизмов, особенно *Bacteroides spp*, и *Lactobacillus spp*. (снижение их содержания ниже нормативных показателей отмечено у 70,3% больных). У 57,1% пациентов отмечен избыточный рост условно-патогенных микроорганизмов, лидирующую позицию среди которых занимают *S. aureus* и грибы рода *Candida*. Микробный пейзаж кишечника зависел от клинической стадии ВИЧ-инфекции и наличия оппортунистических инфекций.

SUMMARY

BACTERIOLOGICAL ANALYSIS CHANGES OF INTESTINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH HIV

The cultures of stool samples of 55 patients with different stages of HIV 13 (23,6%) patients — with the stage II, 23 (41,8%) — with the stage III, 19 (34,6%) — with the stage IV were examined by plating on the growth medium and further microbiologic examination.

Changes in intestinal microbiota were found in 96% of the patients. The decrease in the obligatory microorganisms quantity, especially in *Bacteroides spp*. and *Lactobacillus spp*. (lower

than reference ranges in 70.3% of patients) was the most frequent finding. Bacterial overgrowth of conditionally pathogenic biota (mainly *S. aureus* and *Candida*) was registered in 57.1% of patients. The intestinal microbiota composition depended on the clinical stage of HIV infection and presence of opportunistic infections.

УДК: 616.988:616.21-022-7-07-08

**ОИВ –ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОЛЛАРДА ЙЎҒОН ИЧАК
МИКРОФЛОРАСИНИНГ ДИСБИОТИК ЎЗГАРИШЛАРИНИ
БИОКОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ САМАРОДОРЛИГИ**

Ҳасанов Ф.Ш., Нурузова З.А., Файзуллаева Д.Б., Ёдгорова Н.Т.

Тошкент Тиббиёт Академияси,

Республика ОИТСга қарши кураш маркази клиникаси

Калит сўзлар: ОИВ-инфекцияси, ичак дисбактериози, пробиотик.

Мавзунинг долзарблиги. Бизга маълумки, ичак микрофлораси организмда ҳимоя функциясини бажаради, унинг иммун тизимини реактивлигини активлаштиради. Ичак таркибида микроорганизмларнинг миқдор ва сифат кўрсаткичларини ўзгариши, организмнинг инфекцион агентлардан ҳимоясига негатив, ҳамда маҳаллий иммунитет ҳолатига салбий таъсир кўрсатади[6,8]. Адабиёт шарҳларидан маълумки, ОИВ–инфекциясида иммунодефит организмда иммуноцитларнинг функциясини бузилишига боғлиқ. ОИВ таъсири асосан Т-лимфоцитларнинг субпопуляцияси бўлган СД4-лимфоцитларга қаратилиб, уларнинг миқорини камайтиришга ва функциясини сушлаштиришга қаратилган[1,2,3,4,5,]. Баъзи бир хорижий муаллифларнинг (М.Leberman., J.Brenchley (2007) фикрича, бунинг асосий сабабларидан, бактериялар маҳсулоти (пептидогликан 16sДНК бактерия сигменти) ҳисобланади, уларнинг миқдори Т-лимфоцитларнинг активлик даражаси ва СД4 –лимфоцитларнинг миқдорий даражаси билан боғлиқ бўлган. Организмда СД-4 лимфоцитларнинг камайиши, микроблар транслокациясини ошишига сабаб бўлган. Чунки, ОИВ ичак эпителия шиллиқ қавватини бутунлигини бузар экан, шу билан йўғон ичакда дисбиотик ҳолатни келиб чиқишига шароит яратиб беради (J.Brenchley 2010). Хорижий адабиётларда ОИВ –инфекциясини даволашда кўплаб биопрепаратлар ва микроб лизатлари, маҳсулотларини қўлланилаётганлиги ҳақида маълумотлар чоп этилмоқда[6,7,8]. Ҳозирги кунгача “Бактоспорулин” ни ОИВ–инфекцияси билан боғлиқ бўлган ичак дисбактериозини даволашда қўллаш бизнинг Республикамизда ўрганилган эмас. Шу билан бир қаторда ОИВ–инфекцияси билан боғлиқ бўлган ва унинг клиник кўринишларига хос бўлган йўғон ичакдаги дисбиотик ўзгаришлар ҳақида ҳам маълумотлар етарли эмас.

Материал ва текшириш усуллари. Мазкур илмий ишга Республика ОИТСга қарши кураш маркази таъсирруфидаги маҳсуллаштирилган юқумли касалликлар клиникасида даволанаётган 17 нафар ОИВ-инфекцияси билан оғриган II, III, IV- клиник босқичдаги беморлар ва назорат гуруҳи учун 13 нафар соғлом шахслар киритилди. Бактериологик текширувлар учун нажас “Бактоспорулин” билан биокоррекция қилишдан олдин ва биокоррекциядан кейин олинди. Барча текширувлар ушбу клиниканинг бактериологик

лабораториясида олиб борилди. Ажратиб олинган бактериялар тургача идентификация қилинди (Bergey. 2010).

Бактоспорулин “ОРОМ-БИОПРЕПАРАТ” МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилган курук пробиотик бўлиб, таркибида *Bacillus subtilis* 7, 10 антагонистик фаол штаммларининг лиофил қуритилган микроб массасини тутати. Препаратнинг бир дозаси камида $1 \cdot 10^9$ дан кам бўлмаган тирик микроб ҳужайраларини сақлайди. Бактоспорулин асосини ташкил қилувчи бактериялар шартли-патоген *E. coli*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* ва патоген штаммлар *Candida albicans* ларга нисбатан юқори антагонистик фаолликка эга бўлиб, уларнинг ўсиши ва ривожланишини тўхтатади, шу йўл билан ичак микрофлорасининг нормаллашувига олиб келади. Препарат кучли полиморф энзим тизимига эга бўлганлиги туфайли, карбонсувлар, ёғлар ҳамда оксилларни гидролизлайди ва шу орқали овқат ҳазм қилиш жараёнини фаоллашишига ёрдам беради. Препарат 37°C гача совутилган қайнаган бир стакан сувга аралаштирилиб, овқатланишдан 20-30 минут олдин 5 дозадан кунига 3 маҳал 10 кун давомида берилди.

Олинган натижалар ва уларни тахлили.

“Бактоспорулин” билан биокоррекция ўтказиш учун биз 17 та беморларни танлаб олдик, уларнинг кўпчилиги касалликнинг III-КЛБ гуруҳига мансуб II ва III – даражали ичак дисбактериози учраган беморлар бўлди. Олинган натижалар жадвалларда ва диаграммаларда келтирилган.

1- жадвал.

ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларнинг йўғон ичак микрофлорасини биокоррекциядан олдинги ва кейинги микдорий кўрсаткичлари (Log КХҚБ/г).

№	Ажратиб олинган микроорганизмлар	Назорат гуруҳи	Биокоррекция-дан олдинги кўрсаткич	Биокоррекция-дан кейинги кўрсаткич.
1.	<i>Bacteroides spp.</i>	9,13±0,6	5,63 ±0,16**	6,12 ±0,14** °°
2.	<i>Bifidobacterium spp.</i>	8,13±0,6	5,16±0,21**	5,98 ±0,19** °
3.	<i>Lactobacillus spp.</i>	7,5±0,19	4,27 ±0,29**	5,17 ±0,24** °
4.	<i>E. coli (L+)</i>	7,13±0,15	4,78±0,16**	5,42 ±0,17** °
5.	<i>E. coli (L-)</i>	2,2±0,16	5,35 ±0,21**	4,06 ±0,18** °°
6.	<i>Proteus spp.</i>	2,4±0,19	5,63 ±0,17**	3,98±0,13** °°
7.	<i>Klebsiella spp.</i>	0,0±0,0	5,35±0,17**	3,08 ±0,29** °°
8.	<i>Enterococcus spp.</i>	5,2±0,3	4,92 ±0,23	4,54 ±0,24
9.	<i>S. aureus</i>	0,0±0,0	4,45 ±0,14**	3,62 ±0,18** °°
10.	<i>Staphylococcus spp.</i>	4,8±0,2	4,08 ±0,06*	4,52 ±0,14
11.	<i>Streptococcus (gem.)</i>	0,0±0,0	4,70 ±0,17**	3,91±0,26** °
12.	<i>Streptococcus (negem.)</i>	4,6±0,2	4,59 ±0,22	4,47±0,16
13.	<i>Candida spp.</i>	2,5±0,3	4,55 ±0,19**	4,22 ±0,31**

Изоҳ: *- P<0,05; **-P< 0,001- назорат гуруҳига нисбатан ; °- P<0,05; °°-P< 0,001- даволашдан олдинги кўрсаткичга нисбатан

Жадвалдаги натижалардан кўриниб турибдики, биокоррекция ўтказилган беморларнинг ичак биоценозида ва микрофлора кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Ичак микрофлорасидаги индиген катъий анаэроб микроорганизмларнинг

учраш даражасини таҳлил қилганимизда ичак микрофлорасидаги *Bacteroides spp.* лар даволашгача 58,8% ҳолларда учраган бўлса, даволаш ўтказилгандан сўнг бу кўрсаткич 70,4% ташкил қилган, яъни даволашдан кейин 11,6% ортган. Шундай ҳолат *Lactobacillus spp.* ларга ҳам ҳос бўлди. Факультатив индиген нормал ферментатив хусусиятли ичак таёқчалари бу гуруҳ беморлар ичак биотопида даволашдан кейин 88,2% топилган, бу кўрсаткични даволашдан олдинги кўрсаткичга солиштирганимизда 35,3% ошганлиги маълум бўлди. Ичак таёқчасининг лактоза негатив штамларида ҳам ижобий силжиш кузатилди. Даволашдан кейин бу кўрсаткич 1,7 мартабага камайган, лекин *E. coli* (гем. +) штамларида сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилмади.

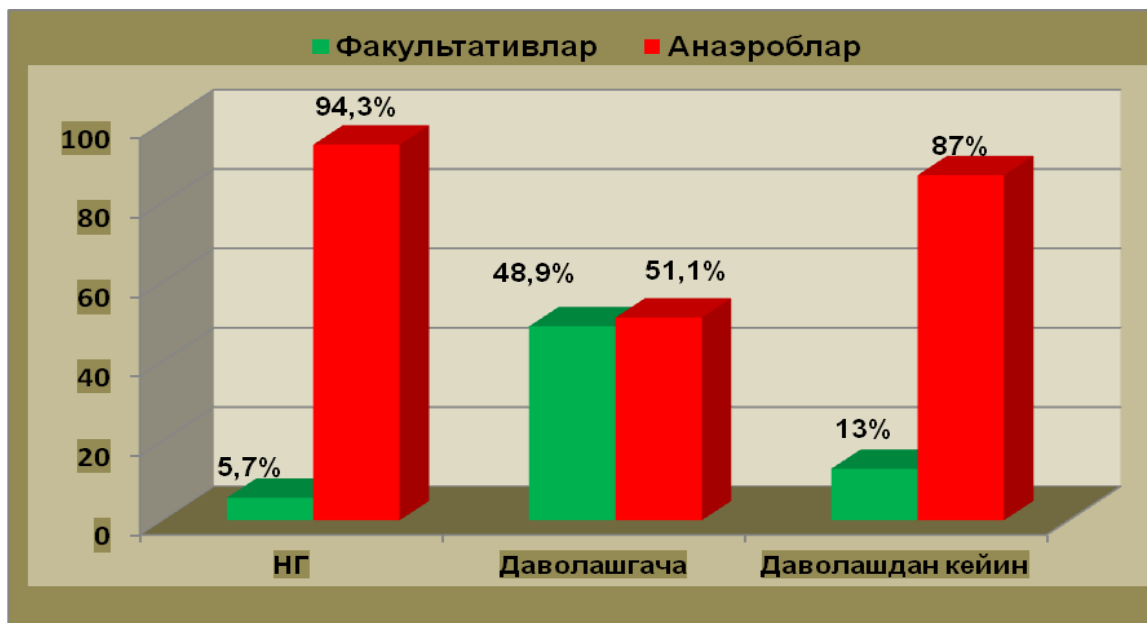


Диаграмма 1. ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларнинг йўғон ичак микрофлораси бузилишини биокоррекцияси (анаэроб ва аэробларнинг % кўрсаткичларида)

Ичак биотопида учровчи шартли-патоген ва патоген бактериялардан стафилококк, стрептококк, *Proteus spp.* бактерияларни учраш кўрсаткичларида ҳам маълум ижобий силжишлар аниқланди. Лекин шуни таъкидлаш зарурки, биокоррекциядан кейин ОИВ–инфекцияси билан боғлиқ бўлган ичак дисбактериози назорат гуруҳи кўрсаткичларигача тикланмади. Бу беморлар йўғон ичагида дисбиотик ўзгаришлар сақланиб қолди.

Олинган натижалардан кўриниб турибдики, ўтказилган биокоррекция йўғон ичакда учровчи индиген бактерияларнинг учраш частотасига ижобий таъсир кўрсатиб, беморларда учровчи асосий бактериялар лактобактериялар, бактериодлар ва нормал ферментловчи ичак таёқчасининг ичакда учраш даражасини сезиларли оширар экан.

ОИВ–инфекцияси билан оғриган беморларда ўтказилган биокоррекция беморлар ичак микрофлорасини микдорий кўрсаткичларига ҳам ижобий таъсир кўрсатди. Келтирилган жадвал ва диаграммалардан кўриниб турибдики, ОИВ-инфекцияси даврида келиб чиққан ичак микрофлораси ўзгаришларининг биокоррекция қилиниши натижасида ичак биотопидаги бактерияларнинг микдорий кўрсаткичларида ҳам ижобий кўрсаткичлар кузатилди. Биокоррекциядан кейин ичакнинг индиген анаэроб бактериялари (*Bacteroides spp.*, *Vifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*) нинг микдори, даволашгача бўлган кўрсаткичлардан мос равишда (3,6; 2,6 ва 1,8 мартаба) ишонарли ($P < 0,001$) кўпайганлиги

аниқланди. Шундай ҳолат нормал ферментатив *E. coli* (L+) га ҳам тааллуқли бўлди. Даволашдан кейин *E. coli* (L+) индивидуал 21211 дан 1244556 КХҚБ/г гача учраб, умумий гуруҳ учун 591163 ± 141204 КХҚБ/г ни ташкил қилди. Бу кўрсаткични даволашгача бўлган кўрсаткичдан 2,6 маротаба ишонарли кўпайганлиги ($P < 0,001$) маълум бўлди. Шу билан бир қаторда *E. coli* ферментатив суст ва гемолитик штамmlарининг миқдорий кўрсаткичларида даволашгача бўлган кўрсаткичларидан ишонарли камайганлиги ($P < 0,001$) текшириш натижасида эътироф этилди. Шундай кўрсаткичлар бошқа Грам манфий факультатив бактериялар (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*) га ҳам хос бўлди.



Диаграмма 2. ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларнинг йўғон ичак микрофлораси бузилишларининг учраши (биокоррекциядан олдин ва кейинги учраш %)

Шуни алоҳида такидлаш лозимки, биокоррекция муолажалари нормал Грам мусбат коккларнинг миқдорий кўрсаткичларига таъсир кўрсатмади. Лекин коккларнинг патоген вакилларида (*S. aureus*, *Streptococcus gem+*) ишонарли мос равишда ($P < 0,001$) миқдорида ижобий кўпайишлар кузатилди.

ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларнинг йўғон ичак микрофлорасида ўтказилган биокоррекция йўғон ичак таркибидаги умумий микроорганизмларга нисбатан анаэроб ва факультативлар ўртасидаги нисбатга ҳам ижобий таъсир кўрсатди. Даволашдан олдин бу кўрсаткичлар мос равишда (51,1 ва 48,9%) тенг эди, назорат гуруҳида (94,3 -5,7%) даволашдан кейин эса бу патологик номутоносиблик табиий мувозонат томонга тиклана бошланди ва улар ўртасидаги нисбат анаэроблар томонга силжиб, 87-13% ни ташкил қилди, яъни анаэроблар даволашдан кейин аэроб факультативларга нисбатан 1,7 маротаба ичак биоценозида кўпайган. Биокоррекциянинг ижобий хусусиятини ОИВ-инфекцияси натижасида ичак биотопида келиб чиқган ичак дисбактериози даражаларида ҳам кузатилди (диаграмма 2). Даволашдан олдин 17 беморларнинг 3 тасида ичак дисбактериозининг 2-даражаси (17,6%) ва 14 тасида эса ичак дисбактериозининг 3-даражаси (82,4%) аниқланган эди. Даволашдан кейин ичак дисбактериозининг 2-даражаси 64,7% кўпайди, ичак дисбактериозининг 3-даражаси эса 35,3% камайди. Бошқача қилиб айтилганда, 6 та беморларда 3-даражали ичак дисбактериози даволашдан кейин ичак дисбактериозининг 2-даража кўринишига ўтган. Лекин шуни айтиш керакки, ичак дисбактериози ОИВ-инфекциясида биокоррекция қилинганда, беморларнинг ичак микрофлорасининг миқдорий ва учраш кўрсаткичларида ижобий нормаллашиш тенденцияси кузатилди, аммо йўғон ичак биоценозида ОИВ-

инфекцияси натижасида шаклланган ДИ ўзгаришлар кўрсаткичларнинг биронтаси назорат гуруҳи кўрсаткичларигача тикланмади. Шулардан келиб чиқилган холда, бизнинг фикримизча ОИВ-инфекцияси натижасида шаклланган ичак дисбактериозининг ўзгаришларини биокоррекция қилиш биринчи уриниш бўлиб, бизнингча биокоррекцияни янада такомиллаштириш ва унинг натижасини баҳолашда фақат микробиологик кўрсаткичларга асосланмасдан, иммунологик кўрсаткичларни ҳам қўшиб ўрганиш зарур.

Хулосалар:

1. Ичак дисбактериозини ОИВ-инфекциясида “Бактоспорулин” билан биокоррекция қилинганда, беморларнинг ичак микрофлорасининг миқдорий ва учраш кўрсаткичларида ижобий нормаллашиш тенденцияси кузатилди, аммо йўғон ичак биоценозида ОИВ-инфекцияси натижасида шаклланган ИД ўзгаришлар кўрсаткичларнинг биронтаси назорат гуруҳи кўрсаткичларигача тикланмади.
2. Беморларнинг ичак микрофлорасининг миқдорий ва учраш кўрсаткичларида биокоррекциядан кейин ижобий нормаллашиш индиген катгий ва факультатив анаэроблар: *Bacteroides spp.*, *Lactobacillus spp.*, нормал ферментатив хусусиятли ичак таёқчаларининг ошганлиги, ичак таёқчасининг лактоза негатив штамлари, стафилококк, стрептококк, *Proteus spp.* лар миқдорининг камайиши билан намоён бўлди.

АДАБИЁТЛАР

1. Абидова З.М. и др. Микозы в структуре оппортунистических заболеваний при ВИЧ/СПИД. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - 2010. - № 1-2. - С. 20-22.
2. Атабеков Н.С. и соавт. Особенности распространения ВИЧ-инфекцией в Узбекистане Журнал теоретической и клинической медицины, Тошкент. - 2013. - С. 115-122.
3. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / Под ред. Покровского В.В. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - №1. - С. 52-55.
4. Равкатова М.Н. Микробный биоценоз кишечника у больных ВИЧ-инфекцией и способ его коррекции, автореферат, Москва. - 2008. - С. 4-12.
5. Brenchley J.M., Douek D.C. HIV infection and the gastrointestinal immune system // Mucosal Immunol. — 2008. — Vol. 1. — P. 23-30. 39
6. Carvalho F.A., Koren O., Goodrich J.K., Johansson M.E., Nalbantoglu I., Aitken J.D., Su Y., Chassaing B., Walters W.A., Gonzalez A. et al. Transient inability to manage proteobacteria promotes chronic gut inflammation in TLR5-deficient mice // Cell Host Microbe/ - 2012. - Vol. 3. - P. 139-152.
7. Ellis C.L., Ma Z.M., Mann S.K. et al. Molecular characterization of stool microbiota in hiv-infected subjects by panbacterial and order-level 16s ribosomal DNA (rDNA) quantification and correlations with immune activation // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. - 2011. - Vol. 57(5). - P. 363-370.
8. Monachese M., Cunningham-Rundles S., Diaz M. A. et al. Probiotics and prebiotics to combat enteric infections and HIV in the developing world: a consensus report // Gut microbes. - 2011. - Vol. 2(3). - P. 198-207.

ХУЛОСА

**ОИВ –ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОЛДАРДА ЙЎҒОН ИЧАК
МИКРОФЛОРАСИНИНГ ДИСБИОТИК ЎЗГАРИШЛАРИНИ БИОКОРРЕКЦИЯ
ҚИЛИШ САМАРОДОРЛИГИ**

ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморларнинг йўғон ичак микрофлорасида ўтказилган биокоррекция йўғон ичак таркибидаги умумий микроорганизмларга нисбатан анаэроб ва факультативлар ўртасидаги нисбатга ижобий таъсир кўрсатди. Даволашдан олдин бу кўрсаткичлар мос равишда 51,1% ва 48,9% га тенг бўлган бўлса, назорат гуруҳида 94,3% -5,7%, даволашдан кейин эса бу патологик номутоносблик табиий мувозонат томонга тиклана бошланди ва улар ўртасидаги нисбат анаэроблар томонга силжиб, 87%-13% ни ташкил қилди, яъни анаэроблар даволашдан кейин аэроб факультативларга нисбатан 1,7 мартаба ичак биоценозида кўпайган.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОКОРРЕКЦИИ ДИСБИОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Проведение биокоррекции микрофлоры толстого кишечника у ВИЧ инфицированных больных показал положительное действие в отношении между анаэробами и факультативными микрофлорами общего состава толстого кишечника. До лечения эти показатели были равны 51,4% и 48,9%, в контрольной группе составляет 94,3-5,7% , после лечения этот патологическое несоответствие начало восстанавливаться в сторону естественного баланса и отношение между анаэробами сдвиг составляет 87-13%, то есть после лечения анаэробы по сравнению с факультативными аэробами увеличилось 1,7 раза в микробиоценоза кишечника.

SUMMARY

EFFECT OF BIOCORRECTION IN THE HIV PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL TRACT DISFUNCTION

Performances of microflora biocorrection of the colon in HIV patients have shown positive action in the relation between anaerobes and elective microflorae of the general structure of colon. Before treatment these parameters were equal 51,4 % and 48,9 %, in control group makes 94,3-5,7 %, after treatment this pathological discrepancy has started to be restored aside natural balance and the attitude between anaerobes shift makes 87-13 %, that is after treatment anaerobes in comparison with elective aerobes 1,7 times in microflora intestines have increased.

УДК: 616.24-002.036.11-053.4

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА Д НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ

Шамансурова Э.А., Исаханова Н.Х.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Ключевые слова: дефицит витамина D, гипервитаминоз D, дети, иммунитет.

В последние года в литературе накоплен материал о непосредственной связи между системами иммунитета, неспецифической резистентностью организма и обеспеченностью его витамином Д [6, 14]. В частности, экспериментальными работами доказано, что витамин Д стимулирует фагоцитоз лейкоцитов и макрофагов, повышает комплементарную активность, прямо и опосредованно влияет на процессы пролиферации

и дифференцировки иммуннокомпетентных клеток, замедляет продукции интерлейкина-2 и усиливает синтез интерлейкина-1, а также влияет на антителообразование [5, 11].

Недостаточность витамина D широко распространена в мире, при этом в солнечных странах, расположенных в Южной Европе (Италия, Испания) и Ближнего Востока (Турция, Иран, Ливан и др.), частота гиповитаминоза даже выше, чем в странах Северной Европы [10].

Современные представления о метаболизме витамина D в организме, изучение молекулярных механизмов синтеза и деградации его биологически активных форм способствовали пониманию того, что гипервитаминоз D возможен лишь при нарушении этих механизмов или при поступлении в кровоток сверхвысоких доз витамина D [5]. Установлено, что синтез кальцитриола строго регулируется уровнем в плазме паратиреоидного гормона, а также уровнем сывороточного кальция и фосфора [6].

Избыточное образование кальцитриола индуцирует экспрессию фермента 25-дигидрооксивитамина D-24 гидроксилазы (CYP24), который катаболизирует кальцидиол и кальцитриол в биологически неактивную, водорастворимую, кальцитрионовую кислоту [7].

По данным В. Hollis, D-витаминная интоксикация развивается при уровне кальцидиола [25(OH)-D] в крови > 250 нмоль/л (100 нг/мл) [8]. Вместе с тем имеются наблюдения, что у любителей загорать уровень 25(OH)-D может превышать 250 нмоль/л без признаков интоксикации, не наблюдается клинических симптомов гипер-витаминоза D при таком уровне кальцидиола и при приеме препаратов витамина D через рот [9]. В настоящее время имеются документированные доказательства, что у новорожденных, детей грудного возраста и старше применение витамина D в разовой дозе 200 000 МЕ не вызывает D-витаминной интоксикации [5]. По данным М. F. Holick [9], гипервитаминоз D развивается при уровне кальцидиола в крови более 325 нмоль/л (150 нг/мл). Приведенные литературные сведения убеждают, что проблема гипервитаминоза D отечественными специалистами явно преувеличена.

Уникальность витамина D определяется возможностью его синтеза в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей, а также поступления с пищей. Витамин D, образовавшийся в коже под действием ультрафиолетовых лучей или всосавшийся из кишечника, в микросомах печени под влиянием фермента CYP2R1 (витамина-25-гидроксилаза) превращается в 25-гидрооксивитамин D (кальцидиол). Далее кальцидиол в почечных канальцах под действием фермента 25-гидрооксивитамин D-1 α -гидроксилазы (CYP27B1) метаболизируется в активную, с гормоноподобным эффектом форму — 1,25-дигидрооксивитамин D (кальцитриол) — и обеспечивает всасывание кальция в кишечнике, а также реабсорбцию кальция в канальцах почек [7, 8]. В апикальной части эпителиальных клеток двенадцатиперстной кишки кальцитриол стимулирует трансэпителиальный транспорт ионов кальция через кальциевый канал TRPV5 (ванилоидные рецепторы, подгруппа семейства ионных каналов). В эпителиоците ион кальция связывается с кальцийсвязывающим белком (кальбиндином), синтез которого стимулируется взаимодействием кальцитриола с витамин-рецептором DP). Далее ионы кальция с кальцийсвязывающим белком диффундируют к базолатеральной мембране клетки и переходят в экстрацеллюлярное пространство с помощью плазмомембранной Ca²⁺-АТФазы (PMCA1b) [9]. Гомологичный кальциевый канал TRPV6 имеется в почечных канальцах [11].

Значение витамина Д в регуляции иммунной системы впервые было предложено после идентификации рецепторов витамина Д (VDR) в лимфоцитах. На сегодняшний день известно, что большинство органов и клетки иммунной системы имеют рецепторы витамина Д, и некоторые из них также обладают способностью к метаболизму 25 – гидроксивитамина Д в 1,25 – дигидроксиД. VDR были найдены не только в тканях, участвующих в гомеостазе кальция, но и в различных клеточных линиях, участвующих в первую очередь в иммунной регуляции, например, мононуклеары, дендритные клетки, антиген-представляющие клетки и активированных лимфоцитах. Признано, что активная форма витамина Д, 1альфа,25(ОН)₂ Д₃, оказывает прямое воздействие на недифференцированные и инактивированные Т – хелперы, Т – регуляторы, активированные Т клетки и дендритные клетки [3, 12].

Последние годы подтверждается тот факт, что гиповитаминоз витамина Д вносит важный вклад в развитие различных аутоиммунных заболеваний. Это связано с несколькими иммуносупрессивными свойствами витамина. Существует много текущих исследований в связи с возрастающей ролью витамина Д в иммунопатологии [2, 13].

Витамин Д является потенциальным иммуномодулятором. Повышение продукции 1,25(ОН)₂Д приводит к синтезу кателицидина – белка, ответственного за разрушение микобактерий туберкулеза и других инфекционных агентов. Имеются также данные о том, что 1,25(ОН)₂Д и его аналоги ингибируют развитие некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как экспериментальный аллергический энцефаломиелит, множественный склероз, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), тиреоидит, воспалительные заболевания кишечника, диабет 1-го типа [4].

Все больше публикаций выделяют витамин Д в патологии иммунных заболеваний, в том числе аллергических, хотя патогенез до конца остается неясным [1] оценка уровня обеспеченности детей и подростков витамином Д в различных климатогеографических зонах нашей страны свидетельствует о ее различиях и представляется крайне важной.

Актуальность таких исследований обусловлена также установленным плейотропным, некальциемическим действием гормоноподобных метаболитов витамина Д и витамина-рецептора. Оказалось, что экспрессия витамина-рецептора, кроме костной ткани, выявляется в эпителиальных клетках кожи, респираторного тракта, кишечника, в парашитовидных железах, иммунокомпетентных клетках, что привело к изучению молекулярных механизмов внепочечного синтеза активного метаболита витамина Д и переоценке его биологической роли в организме человека [6].

По оценкам исследователей, VDR регулирует экспрессию более чем 500 из 20 488 генов в геноме человека. Такое большое число генов, регулируемых VDR, несомненно, отражает влияние представительства этого рецептора и кальцитриола на многие органы и системы. Это включает молекулярные механизмы участия VDR и кальцитриола во врожденном иммунном ответе, их влияние на функцию Т и В лимфоцитов, определяющих развитие адаптивного иммунитета [7, 10].

Доказано, что активация липополисахаридами макрофагальных TLR (toll-like receptor) или их стимуляция интерфероном (IFN) γ ведет к индукции фермента 1,25-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) и синтезу в макрофаге кальцитриола. Взаимодействие макрофагальных TLR с бактериями усиливает экспрессию VDR и 1 α -гидроксилазы, и тем самым индуцируется синтез натуральных дефензинов, особенно кателицидина, в результате чего усиливается внутриклеточная микро-бицидность. Этим объясняется один

из эффектов витамина D на врожденный иммунитет. Установлено, что недостаточная обеспеченность организма витамином D коррелирует с частыми инфекционными заболеваниями, в том числе с высоким уровнем респираторных заболеваний. Высказано предположение, что эпидемии гриппа так же могут быть следствием D-витаминной недостаточности [13, 15].

Антимикробные белки (кателицидин и дефензины) не только проявляют микробицидное действие, но и могут выступать как сигнальные молекулы, активирующие иммунную систему. В отдельных исследованиях установлено, что α-дефензины и кателицидин выступают как хемоаттрактанты лейкоцитарных клеток, включая дендритные клетки, Т лимфоциты, моноциты и нейтрофилы. Эти антимикробные белки стимулируют экспрессию множества цитокинов и хемокинов. Последнее объясняет дополнительный механизм влияния витамина D на приобретенный (адаптивный) иммунитет [3, 12]. Гормоноподобный метаболит витамина D (кальцитриол) напрямую модулирует рецепторы Т лимфоцитов. В наивных лимфоцитах низкая экспрессия фосфолипазы C71 (PLC) коррелирует со слабо выраженным ответом Т-клеточного рецептора. Выявлено, что индукция фосфолипазы C71 зависит от витамина D и его рецептора. Наивные Т лимфоциты не экспрессируют BDP но инициация сигнального пути Т-клеточного рецептора через альтернативный путь, мито-генактивированную протеинкиназу p38 ведет к индукции BDP и фосфолипазы C71, которые требуются для последующего успешного запуска классического Т-клеточного сигнала и активации Т лимфоцитов [7, 11].

В целом эффект кальцитриола на иммунную систему включает модулирование Т-клеточного рецептора, уменьшение Th1/Th17 CD4+ Т лимфоцитов, увеличение регуляторных Т лимфоцитов, подавление опосредованного Т лимфоцитами синтеза иммуноглобулина (Ig) G и снижение дифференцировки дендритных клеток. Субпопуляция Т лимфоцитов Th17 обеспечивает антимикробную защиту эпителиальных/слизистых барьеров. Секретируемый Th17 лимфоцитами интерлейкин (IL) 22 стимулирует синтез эпителиальными клетками антимикробных белков. К этому следует добавить, что кальцитриол поддерживает толерантность путем подавления активности адаптивного иммунного ответа, одновременно усиливая врожденный иммунный ответ [3, 4, 10, 14].

Установлено, что стимуляция наивных [CD4(+) CD25(-)] Т лимфоцитов в присутствии кальцитриола ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, включая IFN 7, IL 17 и IL 21, при этом не оказывает заметного влияния на пролиферацию Т лимфоцитов. В отличие от ингибирующего эффекта на провоспалительные цитокины кальци-триол стимулирует экспрессию CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4) и FoxP3 (транскрипционный фактор эссенциальный для образования и нормальной функции Т-регуляторных лимфоцитов, Treg). Последний требует присутствия IL 2. Таким образом, кальцитриол и IL 2 оказывают синергичный эффект на активацию Т лимфоцитов, действуя как потенциальные противовоспалительные молекулы и физиологические стимуляторы адаптивных регуляторных Т лимфоцитов [2, 8, 15].

Заключение. Учитывая роль витамина D в регуляции функции врожденного и адаптивного иммунитета, можно предположить снижение частоты респираторной заболеваемости у детей раннего возраста при увеличении его дотации, например путем обогащения молочных продуктов витамином D, как это принято в странах Северной

Америки и ряде европейских государств. Целесообразно пересмотреть, в зависимости от региона проживания, рекомендации по назначению профилактических доз витамина D детям различных возрастных групп. Маловероятно, что дети раннего возраста, проживающие в южных районах страны или в регионе Сибири, нуждаются в дотации одной и той же дозы витамина D (400 МЕ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Витебская А. В., Смирнова Г. Е., Ильин А. В. Витамин D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России, в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии*. 2010; 2: 4-9.
2. Захарова И. Н., Коровина Н. А., Дмитриева Ю. А. Современный взгляд на патогенез и профилактику рахита у детей. *Практика педиатра*. 2012; 3: 34-40.
3. Козлов А. И., Атеева Ю. А., Вершубская Г. Г., Рыжаенков В. Г. Содержание витамина D у детей школьного возраста Приуралья и Северо-Запада РФ. *Педиатрия*. 2012; 1:144-148.
4. Мальцев С. В. К дискуссии о рахите. *Педиатрия*. 2008; 87 (2): 120-123.
5. Неудахин Е. В., Агейкин В. А. Спорные теоретические и практические вопросы рахита у детей на современном этапе. *Педиатрия*. 2003; 3: 95-98.
6. Реушева С.В., Паничева Е.А., Пастухова С.Ю., Реушев М.Ю. Значение дефицита витамина д в развитии заболеваний человека // *Успехи современного естествознания*. – 2013. – № 11. – С. 27-31.
7. Basile L. A., Taylor S. N., Wagner C. L., Horst R. L., Hollis B. W. The effect of high-dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and and milk calcium concentration in lactating women and their infants. *Breastfeed Med*. 2006; 1 (1): 27-35.
8. Cashman K. D., Hill T. R., Cotter A. A., Boreham C. A., Dubitzky W., Murray L., Strain J. J., Flynn A., Robson P. J., Wallace J. M., Kiely M. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (4): 1039-44.
9. Holick M. F., Chen T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (4): 1080-1086.
10. Kamen D. L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2010; 88: 441-450.
11. Kang S. W., Sang H. K., Naeun L., Won-Woo L., Kyung-A. H., Min S. S., Seung-Hyun L., Wan-Uk K., Insoo K. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ promotes FOXP3 expression via binding to vitamin D response elements in its conserved non-coding sequence region. *J Immunol*. 2012; 188 (11): 5276-5282.
12. Karatekin G., Kaya A., Salihoglu O., Balci H., Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63 (4): 473-477.
13. Ross A. C., Manson J. E., Abrams S. A., Aloia J. F. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (1): 53-58.
14. Von Essen M. R., Kongsbak M., Schjerling P, Olgaard K., Odum N., Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010; 11: 344-349.
15. Whiting S. J., Langlois K. A., Vatanparast H., Greene-Fines-tone L. S. The vitamin D status

of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 (1): 128-135.

ХУЛОСА

Адабиётлар тахлили шуни кўрсатадики бизнинг мамлакат педиатрлари учун болаларнинг витамин Д билан таъминланиш долзарблиги шубха туғдирмайди. Нафақат эрта болалик даврида ва кейинги даврларда ҳам кальцийдиолнинг миқдорини аниқлаш жуда муҳим ҳисобланади. Кальцийдиолни оптимал миқдори ва витамин Дни етишмовчилиги иммун тизимига таъсири тўғрисидаги саволлар мақолада муҳокама қилинади. Витамин Д етишмовчилиги туғма ва ортирилган иммунитет бузилишига олиб келади ва болалардаги респиратор касалликларга кўп учрайдиган этиологик фактор сифатида қаралади.

РЕЗЮМЕ

Проведенный анализ литературы об обеспеченности детей витамином D не вызывает сомнений в актуальности этой проблемы для педиатров нашей страны. Представляется крайне важным изучение уровня кальцидиола не только у детей раннего возраста, но и в последующие периоды. В обзоре обсуждаются вопросы об оптимальном уровне кальцидиола, влиянии недостаточности витамина D на иммунную систему. Дефицит витамина D приводит к нарушению врожденного и адаптивного иммунитета и может рассматриваться как один из этиологических факторов частой респираторной заболеваемости у детей.

SUMMARY

The analysis of the literature on children with vitamin D sufficiency is no doubt in the urgency of this problem for pediatricians in our country. It is extremely important to study calcidiol level not only in young children, but also in subsequent periods. The review discusses the optimal level calcidiol, the effect of vitamin D deficiency on the immune system. Vitamin D deficiency leads to disruption of innate and adaptive immunity and can be considered as one of the etiological factors of common respiratory diseases in children.

АБРОВИРУСЫ ИЗОЛИРОВАННЫЕ ИЗ КЛЕЩЕЙ NYALOMMA ASIATICUM ASIATICUM

Шерматов В.А., Абдугопуров Э.Э., Байназаров М.М.

НИИ Вирусологии МЗ РУз, лаборатория ПОООВИ, г.Ташкент

Ключевые слова: арбовирусы, клещи *Nyalomma asiaticum asiaticum*

Арбовирусы – экологическая группа вирусов, передающихся путем биологической трансмиссии восприимчивым позвоночным кровососущими членистоногими переносчиками [2]. В настоящее время важное значение имеют сведения о распространении переносчиков арбовирусов. Среди переносчиков арбовирусов клещи *Nyalomma asiaticum asiaticum* представляет собой многочисленный вид на территории Узбекистана и граничащих с ним государств.

На сегодняшний день известно, что клещи *Hyalomma asiaticum asiaticum* являются переносчиками многих арбовирусов таких, как Тамды, Вад-Медани, Синдбис, ЛЗН, КЭ, Сихота-Алинь, Ченуда, ККГЛ, ЛДСД, Карши и др. в странах Центральной Азии, Китае и Монголии. По данным лаборатории природно-очаговых особо опасных вирусных инфекций НИИ Вирусологии МЗ РУз (за 2013-2015 гг.) на территории Республики Узбекистан, 12 видов клещей считается наиболее распространенным, около 30% среди этих клещей составляет вид *Hyalomma asiaticum asiaticum*.

Кровососущие членистоногие являются специфическими переносчиками арбовирусов, передавая их через укус восприимчивым позвоночным хозяевам.

Hyalomma asiaticum asiaticum (P.Schulzeet E.Schlottke, 1929). Тип - членистоногие (Arthropoda), класс - паукообразных (Arachnida), отряд – клещей (Acarina), семейство – иксодовых (Ixodidae), род – *Hyalomma*.

Распространён в Средней Азии, южном и восточном Закавказье, значительной части Казахстана и Туркмении, Узбекистана, Таджикистана, обычен в Иране, встречается в Центральной Азии, Китае, Монголии. Вид характерен для пустынных и полупустынных ландшафтов [1].

1-таблица.

Выявление арбовирусных инфекций из клещей *Hyalomma asiaticum asiaticum* собранных из различных биотопов природы на территории Средней Азии

№	Страна	Овец	Верблюды	Клещи
1	Туркмении	Вад-Медани		ККГЛ, Тамды, Вад-Медани, Ченуда
2	Узбекистан			ЛЗН, ККГЛ, Тамды, Вад-Медани
3	Казахстан	Вад-Медани	Карши	Карши, ККГЛ, Тамды, Вад-Медани, Сихота-Алинь, ЛДСД, КЭ
4	Киргизия			КЭ, ККГЛ, Исфаган
5	Таджикистан			Исфаган

Из клещей, собранных с овец и верблюдов в Туркмении (Июлатанском районе и в районе Захмета на трассе Каракумского канала) выделены штаммы вируса Вад-Медани [5].

Из данного вида клещей изолирован вирусы: ЛЗН [7], [9]; вирус Карши в Казахстане (от клещей, собранных в пустынной зоне южного Прибалхашья) [7], [10], [14]; вирус КЭ (Варгина С.Г. и др., 1984 г., Киргизия; Мелиев А.М. и др. 1984 г, Узбекистан); вирус ККГЛ (Смирнова С.Е. и др., 1971 г. Казахстан; Смирнова С.Е. и др., 1974 г. Туркмения; Чумаков М.П. и др. 1973 г. Узбекистан, Киргизия); вирус Тамды (Львов Д.К. и др., 1974 г., Скворцова Т.А. и др., 1976 г., Сидорова Г.А. и др.1975 г. Узбекистан; Бердыев А. и др., 1980 г. Туркмения; Каримов С.К. и др., 1980 г., Казахстан); Вад-Медани (Львов Д.К. и др., 1974 г. Туркмения [7], [9]; Роговая С.Г., 1979 г., Казахстан; Мелиев А.М. и др., 1984 г. Узбекистан); Сихота-Алинь (Роговая С.Г.,1979 г., Казахстан); Ченуда (Дзагурова Т.К., 1978 г., Узбекистан); ЛДСД (южные области Казахстана) [7], [8], [13]; Исфаган (Алхутова В.М. и др., 1981 г.); Синдбис (Костюков М.А. и др., 1981 г. Таджикистан; Варгина С.Г. и др., 1984 г. Киргизия) [7].

2-таблица.

Выявление арбовирусных инфекций из клещей *Hyalomma asiaticum asiaticum* собранных из различных биотопов природы на территории Республики Узбекистан.

№	Области	Районы	Клещи собранных с КРС	Клещи собранных с МРС	Клещи собранных с верблюдов	Клещи собранных с природы
1.	Навоий	Тамды	Тамды, ККГЛ		Тамды	
		Учкудук	Тамды			
2.	Республика Каракалпакстан			Вад-Медани		Тамды
		Кунград	ККГЛ			КЭ
3.	Хорезм	Янгиарык	ККГЛ			
		Кошкунпыр	Синдбис			
4.	Бухара					Тамды, ККГЛ
5.	Сурхандарья	Термез	ККГЛ	ККГЛ		
6.	Фергана	Багдад				Карши

От клещей *H.as.asiaticum*, собранных с крупного рогатого скота (КРС) и верблюдов Учкудукского и Тамдынского районов Навоийской области изолированы вирусы Тамды (вирус Тамды впервые выделен Д.К. Львовым и соавт. в Тамдынском районе Навоийской области в 1971 г.) [3], изолирован на территории Бухарской области и Каракалпакии [11], Северных и центральных Кызылкумах, 1972г, 1976г. [12].

Изолированы штаммы вирусов ККГЛ (Северные и центральные Кызылкумы, 1972г, 1976г.) [12], от клещей, собранных с КРС Кунградского района РК в 1981 г. и Янгиарыкского района Хорезмской области в 1988 г.[6], от клещей, собранных с сельскохозяйственных Термезского района, расположенного в Чульской зоне Сурхандарьинской области [15], от клещей *H.as.asiaticum*, собранных с КРС Тамдынского района Навоийской области [3], а также в Бухарской области [16].

Выделен вирус Вад-Медани от клещей *H.as.asiaticum*, собранных с мелкого рогатого скота (МРС) в Республике Каракалпакстан в 1981 г. от клещей, собранных с КРС Кошкунпырском районе. Хорезмской области изолирован вирус Синдбис в 1990 г. [6]. От клещей *H.as.asiaticum* изолирован вирус КЭ на территории в Кунградского района Республики Каракалпакстан [11].

Изолирован вирус Карши в суспензиях клещей, собранных в пустынных ландшафтах равнины Алтыарыкского, Багдадского районов Ферганской области [17].

На основании вышеизложенного, клещи *Hyalomma asiaticum asiaticum* являются специфическими переносчиками адаптированных к ним арбовирусов, передавших через укус восприимчивым позвоночным хозяевам и являются резервуаром арбовирусов в природных очагах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас паразитов крови животных и клещей иксодид – Капустин В.Ф., М.-1955 г, стр. 191-195; Чумаков М.П., Згурская Г.Н., Кармышева В.Я. и др. «Техника и результаты индикации вируса Крымской геморрагической лихорадки в клещах-переносчиках с

помощью метода флюоресцирующих антител (МФА)» - ж. Медицинская вирусология, т.21, вып. 2, 1973 г., стр. 158.

2. Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. и др. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции» -М.-1989 г. Стр. 5, 246-247.
3. Диссертация Сактаганова С.Д. «Характеристика природных очагов арбовирусных инфекций в Южном Приаралье, Ташкент-Алма-Ата, 1989 г, стр.53,54,55,61,63,116,117.
4. статья «Выявление природных очагов вируса лихорадки Тамды в Узбекистане» - Шермухамедова Д.А., Кадыров А.М., Камилов Н.О., НазарбековаМ. - III международной научной конференции, Самарканд, 2006 г. стр.344-345.
5. Скворцова Т.М., Курбанов М.М., Громашевский В.Л., Львов Д.К. и др. «Идентификация вируса Вад-Медани на территории Туркменской ССР» - тезисы, материалы IX симпозиума «Экология вирусов» - Душанбе, 1975 г., стр. 46.
6. «Арбовирусы, изолированные на территории Южного Приаралья и их значение в инфекционной патологии человека» - Брянцева Е.В., Шермухамедова Д.А., Юсупова Л.О., Ташкент, 2012 г. стр. 2-3.
7. Диссертации Сактаганова С.Д., «Характеристика природных очагов арбовирусных инфекций в Южном Приаралье», Ташкент-Алма-Ата, 1989 г, стр. 27, 28, 29, 31, 32, 34.
8. Каримов С. «Арбовирусы Казахстанского региона» - автореферат, М.-1983 г. стр. 19, 23, 26, 28, 29,30.
9. Пак Т.П. «Проблемы сохранения арбовирусов в межэпидемический период» - сб. «Экология вирусов» под редакцией Д.К. Львова, М., 1980 г. стр.119-120.
10. Дробищенко Н.И., Каримов С.К., Роговая С. Г. «Изоляция вирусов Чим и Карши в Казахстане от грызунов» - сб. «Экология вирусов» под редакцией Д.К. Львова, М., 1980 г. стр.133.
11. Мелиев А.М., Шермухамедова Д.А. «Итоги поисков арбовирусов в Узбекистане» - тезисы XI всесоюзной конференции по природной очаговости болезней, М., 1984 г., стр. 107-108.
12. Сидорова Г.А., Скворцова Т.М., Громашевский В.Л., Мелиев А.М., Львов Д.К. «Смешанный природный очаг арбовирусных инфекций в Бухарской области УзССР» - тезисы XI всесоюзной конференции по природной очаговости болезней, М., 1984 г., стр. 148.
13. Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. и др. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции»-М.-1989 г. Стр.245-246.
14. Дробищенко Н.И. «Природные очаги трансмиссивных болезней в Казахстанском регионе» - автореферат диссертации д.б.н. Алма-Ата, 1991 г., стр. 18, 26,28, 37.
15. Комилов Н.О., Ходжаев Ш.Х., Кадыров А.М. и др. «Выявление природно-очаговых вирусных инфекций в Сурхандарьинском вилояте и их роль в инфекционной патологии человека» - Ж. Инфекция, иммунитет и фармакология, №2-3, 2001 г. стр 26.
16. Кадыров А.М., Умурзаков Ш.Д. «Географическое распространение вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) в Узбекистане» - тезисы материаловVIII Республиканского съезда гигиенистов, санитарных врачей, эпидемиологов и инфекционистов, Ташкент, 2005 г, стр. 42.
17. Брянцева Е.В. «Экология вируса лихорадки Карши в Узбекистане» - диссертация,

Ташкент, 2009, стр. 78; Брянцева Е.В., Матназарова Г.С., Шермухамедова Д.А., Кадыров А.М., Хузияхметова Э.Ю., Миркасимова Х.Х., Калугина Л.Г. и др. «Лихорадка Карши-природно-очаговая инфекция» - методические рекомендации, Ташкент, 2011 г. стр. 78.

SUMMARY

Shermatov V.A., Abdugopurov E.E., Baynazarov M.M.

Based on the foregoing mites *Hyalomma asiaticum asiaticum* are specific transporter who adapted transmitted of arboviruses by the bite of susceptible vertebrate hosts and being a reservoir of arboviruses in natural foci.

ХУЛОСА

Шерматов В.А., Абдугопуров Э.Э., Байназаров М.М.

Юқоридагиларга асосланиб *Hyalomma asiaticum asiaticum* каналари ўзларига мослашган арбовирусларнинг махсус ташувчилари ҳамда, табиий ўчоқларда арбовирусларни манбайи ҳисобланади ва умуртқалиларга чақиши орқали юктиради.

РОЛЬ КЛЕЩЕЙ *HYALOMMA ANATOLICUM ANATOLICUM* В ПЕРЕДАЧЕ АРБОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Шерматов В.А., Байназаров М.М., Абдугопуров Э.Э.

НИИ Вирусологии МЗ РУз, г.Ташкент

Ключевые слова: ККГЛ, арбовирусы, клещи

На сегодняшний день иксодовые клещи в мировой фауне одна из важнейших в медицинском и ветеринарном отношении групп паразитических членистоногих. Среди иксодовых клещей, обитающих в Узбекистане, представители рода *Hyalomma* выделяются своей многочисленностью, широким распространением и паразитированием на многих домашних и диких животных. Особую важность представляют клещи рода *Hyalomma*, как основные переносчики арбовирусных инфекций. Наиболее многочисленный вид из этого рода - *Hyalomma anatolicum anatolicum*.

Тип - членистоногие (*Arthropoda*), класс - паукообразных (*Arachnida*), отряд – клещей (*Acarina*), семейство – иксодовых (*Ixodidae*), род – *Hyalomma*.

Распространён в Краснодарском и Ставропольском краях, Калмыкии, Чечне, Ингушетии, Астраханской области, на Кавказе (Дагестан), южное и восточное Закавказье, южный Казахстан, Туркмения, Узбекистан, Таджикистан, Пакистан и Африка (Нигерия).

Развивается со сменой 3-х хозяев. Хозяевами служат все сельскохозяйственные животные. Паразитирует на крупном рогатом скоте (КРС) и мелком рогатом скоте (МРС), верблюдах, лошадях, буйволах, ослах и собаках [1]. В больших количествах встречается на пастбищах, расположенных в пойме рек, культурной полосе и реже в предгорьях (Армения, Таджикистан, Узбекистан). Отмечается способность клеща этого вида заселять

помещения для скота (Армения, Таджикистан, Узбекистан). В нашей территории взрослых клещей можно встретить на скоте круглый год [2].

В Узбекистане в большом количестве этот вид клещей отмечен в предгорном ландшафте и в равнинной юго-западной части Узбекистана, обнаружен и в других горных местах на высоте 2000 – 2500 метров над уровнем моря. Преобладает в предгорном районе и обжитых местах равнины (Хавастский район). В Каракалпакии этот вид широко распространён в долине дельты реки Амударьи, встречается в Кызылкумах и на Устюрте. Излюбленным местом обитания являются сухие незатопленные тугаи, на слабо засоленных почвах, слабо развитые островные пески и оазисы [17].

Данный вид встречается в большом количестве в орошаемой зоне, в малом количестве предгорно-горной зоне и в небольшом количестве в пустынно-пастбищной зоне [18].

Широко распространён в Гузарском, Дехканабадском, Яккабадском районах (пустынно-степной ландшафт) Кашкадарьинской области; Денауский район Сурхандарьинской области [19].

В Хавастском, Мехнатабадском, Баявутском районах и г. Янгиере Сырдарьинской области [20].

Кувинском, Фуркатском, Маргиланском районах (пустынно-степной ландшафт) Ферганской области; Учкурганском, Наманганском районах (пустынно-степные и сухостепные ландшафты) Наманганской области; г. Андижан, Избоксанском, Мингчинорском, Мархаматском, Бозском, Асакинском районах (зоны пустынно-степных и сухостепных ландшафтов) Андижанской области; Шафирканском районе, г. Газли Бухарской области [21].

В Хавастском, Гулистанском, Мирзаабадском районах и г. Янгиере Сырдарьинской области; Зоминском, Арнасайском, Зафарабадском, Зарбдорском, Пахтакорском, Мирзачульском, Фаришском районах Джизакской области [22].

В Хорезмской области Хивинском, Шаватском, Хазараспском районах [23]. Встречается в Самаркандской области [24].

В Юкори-Чирчикский, Янгиюльский, Чиназский, Бостанлыкский районы Ташкентской области; Хавастский, Гулистанский, Сырдарьинский, Мирзаабадский районы Сырдарьинской области; Тамдынский, Учкудукский, Канмехский районы Навоийской области; Жаркурганский, Байсунский, Шерабадский, Денауский, Кизирыкский, Шурчинский, Термезский, Кумкурганский Сурхандарьинской области; Алатский, Бухарский, Каракульский, Гиждуванский, Караулбазарский районы бухарской области; Зааминский, Зафаробадский, Пахтакорский, Мирзачульский, Янгиабадский, Галааралский, Бахмалский, Даштабадский районы Джизакской области;

В Касансайский, Уйчинский, Мингбулакский, Наманганский, Янгикурганский, Чустский Наманганской области; Ферганский, Риштанский, Ташлаский, Узбекистанский, Язъевонский районы Ферганской области; Кургантепинский район Андижанской области; Чиракчинский, Дехканабадский, Каршинский, Камашинский районы Кашкадарьинской области; Ургенчский, Янгишахарский, Хивинский районы, г. Хива, г. Питнак Хорезмской области [25].

Выделены штаммы вируса ККГЛ от клещей, снятых с сельхоз. животных на территории Таджикистана (Ленинский, Дангаринский, Яванский, Гиссарский, Файзабатский районы) [3], [5].

**Выявление арбовирусных инфекций из клещей
Hyalommaanatolicumanatolicum собранных из различных биотопов природы**

№	Страна	КРС	МРС	клещи
2	Узбекистан			ЛЗН, Кемерово
5	Пакистан			Вад-Медани
6	Индия			Вад-Медани
5	Таджикистан	ККГЛ	ККГЛ	Вад-Медани, ККГЛ, Синдбис,

Выделены штаммы вируса Вад-Медани из половозрелых голодных клещей, собранных с дувала кишлака Дунгуз – Юлды Ленинского района в Таджикистане, 1974 г.[3] и из клещей, собранных в засушливых районах Индии и Восточного Пакистана (Скворцова Т.М., Курбанов М.М., Громашевский В.Л., Львов Д.К. и др. «Идентификация вируса Вад-Медани на территории Туркменской ССР»)[4].

Изолирован вирус Синдбис в Таджикистане [6].

От клещей *H. an. anatolicum* изолированы штаммы арбовирусов: ККГЛ (Таджикистан; Чумаков М.П. и др., 1973 г. Узбекистан), ЛЗН (Узбекистан), Кемерово (Дзагурова Т.К., 1978 г. Узбекистан), Вад-Медани (Костюков М.А. и др., 1975 г. Таджикистан) [7].

**Выявление арбовирусных инфекций из клещей
Hyalommaanatolicumanatolicum собранных из различных биотопов природы на
территории Республики Узбекистан.**

№	Области	Районы	клещи собранных с КРС	клещи собранных с МРС	клещи собранных с природы
1.	Кашкадарья	Гузар	ККГЛ, Карши		Карши, ККГЛ, Синдбис, ЛДСД, КЭ, Алма- Арасан+Карши*
		Яккабаг			Карши, КЭ
2.	Сурхандарья	Шурчи		Тамды, Карши	
		Музрабад			Карши
		Денау	Тамды		Тягиня
3.	Фергана	Фуркат			Карши
		Кува			
		Маргилан			
4.	Сырдарья	Хаваст			ККГЛ, Карши, Тамды, ЛДСД
		Мехнатабад			
		г. Янгиер			
5.	Хорезм	Хива			ККГЛ
6.	Наманган	Мингбулак			ККГЛ

Изолированы штаммы вируса ККГЛ из клещей, собранных в скотопомещениях и с КРС в районах Кашкадарьинской области [8].

Изолирован вирус Тамды из клещей, снятых с овец на территории Шурчинского района [9] и от клещей, снятых с КРС Денауского района [10] Сурхандарьинской области.

Впервые в Узбекистане выделены 2 штамма вируса Карши из клещей *H.an. anaticum*, собранных в Гузарском районе Кашкадарьинской области [11], в последующие годы от клещей, снятых с МРС Шурчинского района Сурхандарьинской области [10], из суспензий клещей, собранных в пустынно-степных ландшафтах Фуркатского, Кувинского, Маргиланского районов Ферганской области [13].

Выделен штамм вируса ЛДСД из клещей, собранных в Кашкадарьинской области [12].

Выявлены антигены вирусов ККГЛ, Карши, Тамды, ЛДСД (очаги этих вирусов приурочены к освоенным степным зонам Хавастского, Мехнатабадского районов и г. Янгир Сырдарьинской области) [14].

Выявлен антиген вируса ККГЛ в клещах, собранных в Хивинском районе Хорезмской области и в клещах, собранных в Мингбулокском и Наманганском районах Наманганской области [15].

Из суспензий клещей этого вида выявлен антиген вирусов ЛДСД (Гузарский район Кашкадарьинской области), ККГЛ (Гузарский район Кашкадарьинской области), Синдбис (Гузарский район Кашкадарьинской области), Карши (Яккабакский район Кашкадарьинской области, Гагаринский район Сурхандарьинской области), КЭ (Гузарский и Яккабакский районы Кашкадарьинской области), Тягиня (Денауский район Сурхандарьинской области), микст-инфекция Алма-Арасан+Карши* (Гузарский район Кашкадарьинской области) [16].

Как показали многолетние исследования вид *Nyallommaanatolicumanatolicum* распространён, практически, по всей территории Республики Узбекистан и играет большую роль в передаче многих арбовирусов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас паразитов крови животных и клещей иксодид – Капустин В.Ф., М.-1955 г, стр. 183-187, Куйма А.У., Пак Т.П. «Антропургические очаги вируса КГЛ в Таджикской ССР» -Ж. Экология вирусов, Вып.3, М.-1975 г. Стр. 107-108.
2. Бернадская 1959 г.; Чумаков М.П., Згурская Г.Н., Кармышева В.Я. и др. «Техника и результаты индикации вируса Крымской геморрагической лихорадки в клещах-переносчиках с помощью метода флюоресцирующих антител (МФА)» - ж. Медицинская вирусология, т.21, вып. 2, 1973 г.,стр. 158.
3. Сатаров И.С., Дегтяров Ю.Л., Кирьянова А.И., Пак Т.П. «Итоги и перспективы изучения арбовирусных инфекций, гриппа и орнитоза в Таджикистане» - тезисы, материалов IX симпозиума «Экология вирусов», Душанбе, 1975 г., стр. 5,6; Пак Т.П. «Проблемы сохранения арбовирусов в межэпидемический период» - сб. «Экология вирусов» под редакцией Д.К. Львова, М., 1980 г. стр.119.
4. тезисы, материалы IX симпозиума «Экология вирусов» - Душанбе, 1975 г., стр. 46.
5. Куйма А.У., Пак Т.П. «Антропургические очаги вируса КГЛ в Таджикской ССР» - сб. «Экология вирусов», вып.3, М., 1975 г., стр.107, 110, 111.
6. Пак Т.П. «Проблемы сохранения арбовирусов в межэпидемический период» - сб.

- «Экология вирусов» под редакцией Д.К. Львова, М., 1980 г. стр.120.
7. Каримов С. «Арбовирусы Казахского региона» - автореферат диссертации, М.-1983 г. Стр. 29.
 8. Шерматов В.А., Мелиев А.М., Кадыров А.М., Шермухамедова Д.А. «Вирусологическое исследование на арбовирусы на юге Узбекистана» - тезисы докладов Республиканской научно-практической конференции, Ташкент, 1993 г., стр.60.
 9. Шерматов В.А., Мелиев А.М., Кадыров А.М., Шермухамедова Д.А. «Вирусологическое исследование на арбовирусы на юге Узбекистана» - тезисы докладов Республиканской научно-практической конференции, Ташкент, 1993 г., стр.60;
 10. Комилов Н.О., Ходжаев Ш.Х., Кадыров А.М. и др. «Выявление природно-очаговых вирусных инфекций в Сурхандарьинском вилояте и их роль в инфекционной патологии человека» - Ж. Инфекция, иммунитет и фармакология, № 2-3, 2001 г. стр 26.
 11. Шерматов В.А., Мелиев А.М., Кадыров А.М., Шермухамедова Д.А. «Вирусологическое исследование на арбовирусы на юге Узбекистана» - тезисы докладов Республиканской научно-практической конференции, Ташкент, 1993 г., стр.60.
 12. Карася Ф.Р., 1979; Сакткганова С.Д., 1989 г.–в статье Шермухамедовой Д.А., Кадырова А.М., Камилова Н.О., Назарбековой М. «Выявление природных очагов вируса лихорадки Тамды в Узбекистане» - III международной научной конференции, Самарканд, 2006 г. стр.344-345.
 13. Шерматов В.А., Мелиев А.М., Кадыров А.М., Шермухамедова Д.А. «Вирусологическое исследование на арбовирусы на юге Узбекистана» - тезисы докладов Республиканской научно-практической конференции, Ташкент, 1993 г., стр.61.
 14. Кадыров А.М., Комилов Н.О., Умурзаков Ш.Д., Брянцева Е.В., и др. «Выявление природных очагов клещевых арбовирусов и их роли в инфекционной патологии человека в Сырдарьинском вилояте»- Ж. Доктор ахборотномаси №2, Самарканд, 2007 г. стр. 79-80.
 15. Матназарова Г.С., Яковлев В.А., Кадыров А.М., Умурзаков Ш.Д. и др. «Переносчики вируса Крымской – Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) на территории Узбекистана» - тезисы V международной научно-практической конференции, Ташкент, 2009 г. стр.73-74.
 16. Шерматов В.А. «Эпидемиология некоторых арбовирусов в Сурхандарьинском и Кашкадарьинском вилоятах республики Узбекистан» - диссертация, Ташкент – 2005, стр. 60, 62, 63.
 17. Куклина Т.Е. – «Фауна иксодовых клещей Узбекистана», Ташкент, 1976 г, 145 с.
 18. Кадырова М.К., Щербак В.П., Ган Э.И. и др. «Рекомендации по борьбе с кровососущими клещами аридной зоны Узбекистана»- Ташкент, 1985, стр.4.
 19. Шерматов В.А. «Эпидемиология некоторых арбовирусов в Сурхандарьинском и Кашкадарьинском вилоятах республики Узбекистан» - диссертация, Ташкент – 2005, стр. 60, 62, 63.
 20. Кадыров А.М., Комилов Н.О., Умурзаков Ш.Д., Брянцева Е.В., и др. «Выявление природных очагов клещевых арбовирусов и их роли в инфекционной патологии человека в Сырдарьинском вилояте»- Ж. Доктор ахборотномаси №2, Самарканд, 2007 г. стр. 79-80.
 21. Брянцева Е.В. «Экология вируса лихорадки Карши в Узбекистане» - диссертация, Ташкент, 2009, стр. 78, 80, 81, 84.
 22. Умурзаков Ш.Д., «Крим-Конго геморрагик иситмасининг замонавий Эпидемиологияси ва уни белгиловчи омиллар»- диссертация, Ташкент- 2011 г. С. 52-53.

23. Мусабает Э.И., Кадыров А.М., Матназарова Г.С., Юсупова Л.О., Дусчанов Б.О. «Эпидемиологическая ситуация по Крымской-Конго геморрагической лихорадке в Хорезмской области» - тезисы научно-практической конференции, Ташкент, 2011 г., стр. 94.
24. Брянцева Г.С., Матназарова Г.С., Шермухамедова Д.А., Кадыров А.М., Хузияхметова Э.Ю., Миркасимова Х.Х., Калугина Л.Г. и др. «Лихорадка Карши - природно-очаговая инфекция» - методические рекомендации, Ташкент, 2011 г. стр. 6.
25. (из отчета лаборатории ПОООВИ за 2013 г.)

SUMMARY

This article analyzes many years research of the spread and habitat of the tick's species *Hyalomma anatolicum anatolicum*, participation of this type in transfer and circulation of arbovirus infections.

ХУЛОСА

Бу мақолада *Hyalomma anatolicum anatolicum* турига оид каналарни тарқалиши ва озиқланиш ареаликўп йиллик текширувлар тахлили ўтказилган. Ушбу турнинг арбовирус инфекцияларини юкиши ва циркуляциясидаги иштироки ҳамда аҳамияти ўрганилган.

УДК – 616.988.831.9-002

СЕРОЗНЫЕ МЕНИНГИТЫ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ: ЧАСТОТА ПРОЯВЛЕНИЙ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ

Эргашева М.Я.¹, Ярмухамедова Н.А.²

¹ - НИИ Вирусологии МЗ РУз., Ташкент,

² - Самаркандский Государственный медицинский институт

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, серозный менингит, полимеразная цепная реакция.

Актуальность. Энтеровирусная инфекция до сих пор остается мало контролируемой в инфекционной практике и занимает одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний, протекающих с поражением ЦНС [2,3,6,7]. При этом диагностика энтеровирусной инфекции на раннем этапе развития зачастую осуществляется на основе только клинических проявлений болезни. Это связано с тем, что, культуральные и серологические методы, являясь ведущими в диагностике вирусных заболеваний, длительны во времени и позволяют верифицировать диагноз только через 28-45 дней, что мешает подтверждению диагноза в ранний период болезни. В связи с этим в последние годы широко стал использоваться метод полимеразной цепной реакции с этапом обратной транскрипции (ОТ-ПЦР) для определения РНК энтеровирусов, что позволяет более быстро расшифровать этиологию вирусного заболевания [1,3,4,6]. Метод ПЦР-диагностики представляет особую ценность для практикующих врачей с позиций раннего этиологического подтверждения диагноза, что особенно важно в начале эпидемического подъема ЭВИ. Последнее оказывается особенно важным, когда

циркулирует вирус, обладающий слабыми цитопатическими свойствами и не дающих надежных результатов выделения на культуре ткани [1].

У нас в регионе диагноз серозный менингит обусловленный ЭВИ ставиться редко, в связи с этим нами при помощи ПЦР диагностики было проведено обследование больных с серозными менингитами.

Целью нашей работы явилось: определить частоту вклада ЭВ в развитии серозного менингита, с выявлением особенностей клинической симптоматики.

Материал и методы: на базе инфекционной больницы г. Самарканда нами было обследовано 30 больных с диагнозом серозный менингит. Всем больным при поступлении был поставлен диагноз: Серозный менингит, не уточненной этиологии. При помощи ПЦР мы провели определение наличия ЭВ в ликворе у больных с серозными менингитами на 3-5 день от начала заболевания.

Молекулярно-биологический метод исследования (ПЦР) проводился в лаборатории Научно-исследовательского института вирусологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Анализ проводился на вышеперечисленном материале с помощью тест-системы «Ампли-сенс *Enterovirus*»(ЦНИИЭ МЗ РФ, Москва), где выявляли РНК энтеровирусов методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции с определением нуклеотидной последовательности в области генома, кодирующей белок капсида VP1.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ "Excel-2010".

Результаты исследования: общий контингент больных составил 30 больных с серозным менингитом, при этом детей в возрасте до 1 года было 8 (26,6%), от 1 года до 3 х лет – 2 (6,6 %) ребенка, от 4 до 7 лет 6 (20%) , от 8 до 18 лет - 8 (26,6%), остальной контингент был представлен взрослыми 6 (20%) человек. При определении полового различия было выявлено, что 20 (66,7%) составили мужчины и мальчики и 10 (32,3%) случаев женщины и девочки.

При сборе эпиданамнеза у 15 (50%) заболевших выявлены контакты с больными ОРЗ, у 9 (30%) с больными кишечными инфекциями, у остальных прямых контактов с больными установить не удалось – 6 (20%). Больные поступали преимущественно в летний период, так наибольшее число больных наблюдалось в июле – 11 (36,6%), затем в июне – 9 (30%).

Заболевание у большинства больных начиналось остро, так 11 (36,6%) больных поступило на 1-2 день от начала заболевания, 14 (46,6%) больных на 3-5 день и 5 (16,6%) больных 5 и более дней.

Заболевание в основном началось с симптомов интоксикации, при этом повышение температуры до фебрильных цифр наблюдалось у 18 (60%), субфебрильная температура наблюдалась у 11 (36,6%), и только у 1 больного температура тела была нормальной (3,3%).

Серозный менингит протекал преимущественно в среднетяжелой форме 17 (56,6%), тяжелые формы менингита наблюдались у 13 (43,3% больных).

У абсолютного большинства наблюдалось снижение аппетита (100%), у 8 (26,6%) анорексия, тошнота также наблюдалась у большинства больных - 28 (93,3%). Синдром ликворной гипертензии был выявлен у 13 (43,3%) (рвота, головная боль).

Менингеальный синдром был стабилен у всех больных и присоединялся к концу первых суток у 24 (80%) больных, как у детей, так и у взрослых.

Наиболее постоянными были ригидность затылочных мышц и верхний симптом Брудзинского - 10 (33%), у 1 больного (3,3%) наблюдался нижний симптом Брудзинского, также у 7 (23,3%) больных был положительным симптом Кернига. Для менингеальных знаков были характерны нестойкость, их диссоциация и быстрое исчезновение после люмбальной пункции.

У трех больных дошкольного возраста (10%) наблюдались быстропроходящие, обусловленные циркуляторными нарушениями энцефалитические реакции в виде горизонтального нистагма, повышения сухожильных рефлексов и/или судорог. У 2 (6,6%) больных наблюдался отек головного мозга.

Диагноз серозный менингит подтверждался при исследовании цереброспинальной жидкости. Ликвор обычно вытекал под давлением, был прозрачным в 14 (46,6%) случаях, или опалесцирующий 6 (20%). Характерен цитоз, до 100-500 клеток в 1 мкл ликвора. Так, наблюдался лимфоцитарный плеоцитоз у 12 (40%) больных, в то же время в первые дни болезни цитоз был смешанным – нейтрофильно-лимфоцитарным. Количество белка было в норме в 9 (30 %) случаев, или ниже нормы 2 (6,6%) умеренное увеличение белка до $0,432 \pm 0,04$ г/л, отмечено у 19 (63,3%) больных. Нами было замечено, что не всегда выявляется прямая зависимость выраженности клинических проявлений менингита от величины и характера плеоцитоза.

У 8 (26,6%) больных детей серозный менингит протекал с разжижением стула, покраснением горла и появлением мелких папул.

Одной из поставленных целей было определение частоты ЭВИ в структуре серозных менингитов. Было проведено исследование ликвора, который был собран на 3-5 день от начала заболевания, данный период для сбора анализа являлся более информативным, так как по данным литературы в первые 1-2 дня ликвор может еще не содержать ЭВ. Из 30 больных серозным менингитом у 9 (30%) больных результат ПЦР был положительным.

При определении возрастной характеристики было выявлено, что основной контингент больных с положительным результатом ПЦР на ЭВ составили взрослые старше 19 лет 5 (55,5%). При этом в возрасте до 1 года наблюдался 1 ребенок (11,1%), от 1 года до 3 лет – детей не наблюдалось, от 4 до 7 лет также был 1 (11,1%) ребенок, от 8 до 18 лет - 3 (33,3%). При определении полового различия было выявлено, что мужчины и женщины были примерно в одинаковом процентном соотношении (55,5% и 44,5% соответственно). При сравнительном анализе было выявлено, что в группе больных с серозным менингитом и отрицательным результатом ПЦР, преобладали дети до 1 года 7 (33,3%), а также дети от 4 до 7 лет - 5 (23,8%) и от 8 до 14 лет 5 (23,8%).

При сборе эпиданамнеза также, как и в общей выборке больных у 6 (66,6%) заболевших выявлены контакты с больными ОРЗ и кишечными инфекциями, у остальных (33,4%) прямых контактов с больными установить не удалось.

44,4% детей поступили из детских дошкольных или школьных учреждений. Причиной возникновения подобной ситуации, вероятнее всего, стало формирование носительства энтеровирусов среди персонала указанных учреждений либо среди детей данного учреждения, а также слабые профилактические меры по предупреждению распространения вирусных заболеваний.

Больные поступали преимущественно в летний период, так при анализе характерной сезонности для ЭВИ протекающей с серозным менингитом, особых различий по сравнению с больными с отрицательным результатом выявлено не было. В обеих сравниваемых группах наибольшее число больных наблюдалось в июле – 44,4%, затем в июне – 33,3% в группе с положительным результатом и 33,3% и 28,5% в группе с отрицательным результатом ПЦР на ЭВ.

При сравнительном анализе мест жительства было выявлено, что в группе с положительным результатом на ЭВИ, преобладали жители города 33,3% , тогда как у больных с отрицательным результатом жители города составили всего (9,5%).

Заболевание у большинства больных начиналось остро, так 44,4% больных поступила на 2-3 день от начала заболевания, 33,3% больных на 5-7 день от начала заболевания и 11,1% больных более 10 дней от начала заболевания. В основном преобладало тяжелое состояние больных у 5 (55,5%), которое сопровождалось фебрильной температурой (55,5%). В отличие от больных с серозным менингитом с отрицательным результатом ПЦР, где количество больных с тяжелым состоянием составило 6 больных (28,5%).

У больных с серозным менингитом обусловленным ЭВИ также наблюдалось снижение аппетита (100%), у 22,2% анорексия, тошнота– 88,9%, синдром ликворной гипертензии проявляющийся в рвоте и головной боли был выявлен у 55,5%.

При сравнительном анализе неврологических симптомов раздражения менингеальной оболочки не было выявлено особой разницы в клинической картине больных с серозным менингитом с положительным результатом, по сравнению с больными с отрицательным результатом.

Также, у больных с серозным менингитом и положительным результатом ПЦР на ЭВИ наблюдалось гиперемия зева в 5 (55,5%) и разжижение стула у 4 (44,4%), тогда как у больных с отрицательным результатом данная цифра составила 11 (52,3%) и 2 (9,5%) случаев. В группе с положительным ответом ПЦР также наблюдались случаи экзантемы папулезного характера у 2 (22,2%) больных, тогда как в группе сравнения данных случаев выявлено не было.

Выводы: Из 30 больных серозным менингитом у 9 (30%) больных результат ПЦР был положительным, при этом основной контингент больных серозным менингитом обусловленного ЭВИ составили взрослые (55,5%), при этом преобладали жители города (33,3%). Клиническая картина данных больных характеризовалась острым началом, и более тяжелым течением заболевания, при этом разницы в неврологическом статусе по сравнению с больными с отрицательным результатом ПЦР выявлено не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амвросьева Т.В. Генодиагностика инфекционных болезней.// Медицинские новости. 2004. - №2. – 2004. С. 21-23
2. Анохин В.А. Энтеровирусные инфекции: современные особенности / Анохин В.А., Сабитова А.М., Кравченко И.Э., Мартынова Т.М. // Практическая медицина. – 2014. – 9(85) – С. 52-59.
3. Заводнова О.С., Кузнецова И.Г. Эффективность терапии серозных менингитов энтеровирусной этиологии у детей в ставропольском крае // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2014. № 24 (195).- С. 17-19.

4. Канаева О.И. Энтеновирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм // Инфекция и иммунитет. -2014. - Т. 4. - №1. - С. 27-36.
5. Лиходиевская – Анисенко Т.А. Современные аспекты энтеровирусной инфекции./ Лиходиевская – Анисенко Т.А., Гацура А.И., Довнар-Запольская О.Н. // Научные стремления 2016. - №1, С. 99-101
6. Мишакина Н.О. Клинико-патогенетические особенности острого и отдаленного периодов при серозном менингите энтеровирусной этиологии у детей. Автореферат диссер. канд.мед.наук. Тюмень 2012. С. 23.
7. Трякина И.П. Энтеновирусная инфекция//Ж. Терапевт, - 2016. - №4 – С. 45-53
8. Overview of Enterovirus Infections Last full review/revision June 2013 by Mary T. Caserta, MD Content last modified August 2013.

РЕЗЮМЕ

Было обследовано 30 больных с серозным менингитом, у 30% которых, результат ПЦР на энтеровирусную инфекцию был положительным, при этом основной контингент больных серозным менингитом составили взрослые жители города. Клиническая картина больных характеризовалась острым началом, и более тяжелым течением заболевания, при этом разницы в неврологическом статусе по сравнению с больными с отрицательным результатом ПЦР выявлено не было.

ХУЛОСА

Серозли менингит билан 30 та бемор кузатилган, шулардан 30%да энтеровирус инфекцияга ПЦР натижаси мусбат. Кузатувда бўлган беморларнинг асосий қисмини катта ёшли шаҳар аҳолиси ташкил қилади. Беморларда касалликнинг клиникаси ўткир бошланиши ва оғир кечиши билан характерланган лекин, неврологик статуси ПЦР манфий бўлган беморлардан фарқи йўқлиги аниқланган.

УДК 616.34-022-036.11-084

ХОРАЗМ ВИЛОЯТИДА БОЛАЛАРДА ПОЛИРЕЗИСТЕНТ ХУСУСИЯТГА ЭГА БЎЛГАН САЛЬМОНЕЛЛЕЗ ХАСТАЛИГИНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ

Юсупов Ш.Р., Облоқулов А.Р., Самандарова Б.С., Рахимбаев М.Ш.

ТГА Урганч филиали, Бухоро Давлат тиббиёт институти

Калит сўзлар: диареяли касалликлар, бактериологик текширув, қўзғатувчи, полирезистент

Муаммонинг долзарблиги: Ҳозирги кунда юқумли касалликларга қарши кураш ва уларнинг олдини олишда тиббиёт фани ва амалиётнинг қўлга киритган ютуқларига шубҳа йўқ. Янги лаборатория усулларининг яратилиши ва амалиётга тадбиқ қилиниши баъзи юқумли касалликларнинг, аввал номаълум бўлган этиологик факторларини очиш имконини берди. Аммо инсоният юқумли касалликларни бутунлай енгишдан ҳали анча йироқда [1,2].

Ўткир юқумли ичак касалликларилари (ЎЮИК) оғир кечиши, асоратлари ва ўлим оқибати сабабаларини ўрганиш ҳозирги кун инфектология фанининг долзарб муаммоларидан ҳисобланади. Маълумки юқумли касалликлар жараёни хасталик

қўзғатувчиларининг вирулентлиги, токсигенлиги, иммуногенлиги, микроорганизмларнинг антибиотикларга нисбатан чидамлилиги, макроорганизмнинг иммунобиологик фаоллиги ҳамда ташқи муҳитнинг бевосита таъсири натижасида вужудга келади. ЭМЮКИТИ клиникаси томонидан ЎЮИК лари эпидемиологияси, патогенези, клиникаси ва даволаш борасида чуқур илмий изланишлар қилинмоқда [3,4]. Хусусан ЎЮИК лари қўзғатувчиларининг янги антибиотиковарларини аниқлаш полирезистент хусусиятга эга бўлган сальмонелла ва шигеллаларнинг мавқеи, уларнинг вирулентлиги ҳамда токсигенлиги ўрганилмоқда [5]. Аммо экологик вазият мураккаб бўлган Хоразм вилоятида ЎЮИК ларини ҳар тарафлама ўрганиш касаллик қўзғатувчиларининг полирезистент хусусиятини аниқлаш, хасталикнинг оғир оқибатлар ва асоратларини аниқлаш, ўлим даражасини камайтириш муаммолари ҳал этилмаган. Шунингдек ЎЮИК ларини даволаш, антибиотиклар, дезинтоксикацион воситалар, патогенетик даволаш, витаминотерапия, организмнинг махсус ва махсус бўлмаган ҳимоя воситаларини кучайтирувчи, ичак дисбактериозини даволовчи ва шунга ўхшаш бошқа даволаш-профилактик тадбирларни ўтказиш мушкуллиги ушбу муаммони ечишга қаратилган кўпчилик илмий ишларнинг етарлича бажарилганлигига қарамай ЎЮИК лари билан касалланиш таркиби, унинг ҳудудларга хос хусусиятлари, қўзғатувчиларнинг аниқланиш ғоизини ошириш масалалари доимо, мунтазам ҳал этишни талаб этадиган муаммолардан бири ҳисобланади. Шу сабабли ишлатилаётган даволаш воситалари ичида клиник жиҳатдан асосланган, шу билан биргаликда мамлакатимизда ишлаб чиқарилган, арзон дори воситаларини қўллаш ва уларнинг ҳудудга хос даволаш схемасини таклиф этиш жуда муҳимдир.

Материал ва услублар. Сальмонеллезнинг клиник кечиш хусусиятлари 140 нафар 1 ой-14 ёшдаги болаларда ўрганилди.

Клиник текширувлар умум қабул қилинган, анъанавий усуллар бўйича олиб борилди. Текширилаётганларда нафас олиш органлари ва юрак қон-томир системасини аускультация, ошқозон-ичак системасини пальпация ва перкуссия қилиш анъанавий тарзда ўтказилди.

Қон, пешоб ва нажаснинг умумий таҳлили, нажасни бактериологик текшириш умум қабул қилинган усуллар бўйича олиб борилди.

Хоразм вилоятида ЎЮИК дан ажратиб олинган сальмонеллалар кундаликда ишлатилиб келинаётган антибиотикларга чидамlilik даражаси ўрганилди. Антибиотикларга турғунлик даражаси аниқлашда стандарт диск услубидан фойдаланилди. Ушбу услубни бажариш учун қуйидаги антибиотикларнинг қоғоз дисклари ишлатилди: левомецетин (хлорамфеникол), стрептомицин, тетрациклин, мономицин, неомицин, гентамицин, эритромицин, канамицин, ампициллин, окасациллин, метициллин, доксициклин, сиспρες, ципрофлоксацин, абактал.

Бемор болалардан ажратиб олинган патоген культураларни юқоридаги кўрсатилган антибиотикларга чидамlilik даражасини аниқлашда 2 хил турғунлик фарқланди: таъсирчан ва турғун.

Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси. Кузатувда бўлган 140 бемор болалардан 74 (53,1%) нафар ўғил бола ва 66 (46,9%) нафар қиз болалар бўлиб, иккала гуруҳда ҳам беморларнинг асосий қисмини (91,4 % ва 92,8 %) 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болалар ташкил этади. Бемор болаларда сальмонеллез хасталигининг кечиши оғирлиги бўйича ўрганилганда, хасталикнинг енгил формаси кузатилмади, ўртача оғир ва оғир

формаси иккала гуруҳда ҳам асосан 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда кузатилди. Аммо полирезистент штаммлар томонидан чақирилган сальмонеллез хасталигида беморларнинг кўпчилигида (58,5%) касаллик оғир формада, антибиотикларга таъсирчан штаммлар томонидан чақирилган бемор болаларнинг 60,0 % да эса ўртача оғирликда кечганлиги қайт этилди.

Минтақада яшаётган болаларда преморбид фон даражасининг кўплиги, ЎЮИК лари оғир ва асоратли кечиши касаллик кўзгатувчиларининг антибиотикларга турғунлик даражасига боғлиқлиги аниқланди. Хоразм вилоятида қайд этилган сальмонеллез хасталиги билан касалланган болалардан ажратиб олинган сальмонеллалар кундаликда ишлатилиб келинаётган антибиотикларга турғунлик даражаси 1986-2016 йиллар мобайнида ўрганилди. Шунини таъкидлаш лозимки, 1986 йилда кўзгатувчиларнинг турғунлик даражаси 20 % ни ташкил этган бўлса, 2016 йилга келиб 80 % га етганлиги аниқланди. Полирезистент хусусиятга эга бўлган сальмонеллалар кундаликда кенг ишлатилиб келинаётган антибиотиклар тетрациклин, ампициллин, гентамицин, полимиксин, кефзол ва клафоранларга доимий равишда турғунлиги сақланиб келмоқда. Полирезистент хусусиятга эга бўлган сальмонеллалар лаборатор қайд этиш даражаси йилдан-йилга камайиб бориши микроорганизмларнинг антибиотикларга турғунлик даражасига чамбарчас боғлиқдир.

Кузатувимиз остида бўлган, полирезистент хусусиятга эга бўлган сальмонелла тифимуриум чақирган 70 та бемор бола (асосий гуруҳ) ва антибиотикларга таъсирчан сальмонелла тифимуриум чақирган 70 та бемор болаларда (назорат гуруҳи) касалликнинг клиник кечиши хусусиятлари ўрганилди. Сальмонеллез хасталиги билан касалланган бемор болаларда 99,2% *S.typhimurium* кўзгатувчиси аниқланганлиги сабабли келгуси илмий ишда *S.typhimurium* томонидан чақирилган сальмонеллез хасталиги текширилди (жадвал).

Жадвал

Салмонелла тифимуриум билан хасталанган бемор болаларнинг оғирлиги бўйича тақсимланиши

Оғирлиги бўйича кечиши	Текширилган болалар гуруҳи	Ёш бўйича тақсимланиши		P
		1 – 3 ёшгача	3 – 7 ёш	
Ўртача оғир	Асосий n=29	23(32,9±5,6)	6(8,6±3,4)	<0,001
	Назорат n=42	36(51,4±6,0) P ₁ >0,05	6(8,6±3,4) P ₁ >0,05	<0,001
Оғир	Асосий n=41	36(51,4±6,0)	5(7,1±3,1)	<0,001
	Назорат n=28	25(35,7±5,7) P ₁ >0,05	3(4,3±2,4) P ₁ >0,05	<0,001
Жами	Асосий n=70	59(84,3±4,3)	11 (15,7±4,3)	<0,001
	Назорат n=70	61(87,1±4,0) P ₁ >0,05	9(12,9±4,0) P ₁ >0,05	<0,001

Эслатма: P-ёш гуруҳлари орасидаги фарқларнинг ишончлилилик кўрсаткичи;

P₁- асосий ва назорат гуруҳлари орасидаги фарқларнинг ишончлилилик кўрсаткичи.

Бемор болаларнинг касалхонага ётқизиши муддати таҳлил қилинганда шу нарса маълум бўлдики, беморлар касалхонага касалликнинг 76,0 % эса касалликнинг 1-2 кунлари, 24,0 % эса 3-5 кунлари ётқизилган.

Касалликнинг ўртача оғир ва оғир формаси иккала гуруҳда ҳам асосан 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда кузатилган. Аммо полирезистент штаммлар томонидан чақирилган сальмонеллез хасталигида беморларнинг кўпчилигида (58,5%) касаллик оғир формада, антибиотикларга таъсирчан штаммлар томонидан чақирилган бемор болаларнинг 60,0 % да эса ўртача оғирликда кечганлиги қайт этилди. Беморларнинг барчасида, асосий ва назорат гуруҳларида ташхис бактериологик тасдиқланди.

Шифохонага сальмонеллез ташхиси билан ётқизилган 140 (92,9 %) бемор болалар йўлланмасида: ўткир диарея, ўткир ичак инфекцияси, ўткир дизентерия, дисбактериоз ташхислари қўйилган. Касалхонага тушган беморларнинг 74,2 % и ёш-куз ойларида даволаниб чиққан.

Антибиотикларга турғун штаммлар томонидан чақирилган сальмонеллез билан хасталанган бемор болаларда касаллик ўткир бошланиб кучли интоксикация белгилари (ҳолсизлик, лоҳастлик, безовталиқ, иштаҳа йўқлиги, уйку бузилиши, кўнгил айнаш, қайт қилиш) билан кечди. Касалликнинг клиник белгилари хасталикнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда намоён бўлди.

Олинган маълумотлар болаларда кузатилган сальмонеллез хасталигининг полирезистент хусусиятли штаммлари чақирган хасталикда интоксикация ва ошқозон-ичак симптомокомплексларининг одатдагидан кучлироқ ва узоқроқ давом этиши диққатга сазовордир.

Текширилган беморларнинг барчасида касаллик тана ҳарорати кўтарилиши, лоҳастлик, ҳолсизлик ва титраш билан бошланган. Иситма давомийлиги касаллик оғирлигига боғлиқ ҳолда кечди, асосий гуруҳда $4,6 \pm 2,5$ кун, назорат гуруҳида эса $4,1 \pm 2,4$ кун давом этган.

Хулоса:

1. Текширишлар натижасида аниқландики, Хоразм вилоятида қайд этилган сальмонеллез хасталиги билан касалланган болалардан ажратиб олинган сальмонеллалар кундаликда ишлатилиб келинаётган антибиотикларга турғунлик даражаси 1986-2016 йиллар мобайнида қўзғатувчиларнинг турғунлик даражаси 20 % ни ташкил этган бўлса, 2016 йилга келиб 80 % га етганлиги аниқланди.
2. Олинган маълумотлар болаларда кузатилган сальмонеллез хасталигининг полирезистент хусусиятли штаммлари чақирган хасталикда интоксикация ва ошқозон-ичак симптомокомплексларининг одатдагидан кучлироқ ва узоқроқ давом этиши аниқланди.

АДАБИЁТЛАР

1. Ахмедова М.Д., Бабаходжаев С.Н., Валиев А.Г. Эпидемиологический анализ заболеваемости кишечными инфекциями детей дошкольного возраста // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Т.: Узфармсанот, - 2000 – №3 – С. 10-11.
2. Ахмедова М.Д., Гулямов Н.Г., Имамова И.А., Ахмедова Х.Ю. Ранняя диагностика риска развития острой почечной недостаточности при ОКИ у детей // Проблемы биологии и медицины. – Т., - №3. – 2008, - С. 10-12.
3. Данилкин В., Малов В., Шуба Л. Диарейный синдром при острых кишечных инфекциях: клинико-патогенетические особенности и современная терапия // Врач. - М., - 2007. - №5. – С. 52-54.
4. Ибадова Г.А., Ахмедова Х.Ю., Абдумуталов Э.С., Атабекова Ш. Некоторые

показатели иммунитета у взрослых и детей с острой диареей в сравнительном аспекте //Ежеквартальный международный научный журнал, 2008. - №2 (52) - С. 81-83.

5. Асилова М.У. Особенности клинического течения, осложнения и лечения бактериальной дизентерии, вызванными полирезистентными штаммами шигелл у детей./ Жур. Патология 2002. - №2. – С. 40-43.

ХУЛОСА

ХОРАЗМ ВИЛОЯТИДА БОЛАЛАРДА ПОЛИРЕЗИСТЕНТ ХУСУСИЯТГА ЭГА БЎЛГАН САЛЬМОНЕЛЛЕЗ ХАСТАЛИГИНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИ Юсупов Ш.Р., Облокулов А.Р., Самандарова Б.С., Рахимбаев М.Ш.

Хоразм вилоятида сальмонеллез хасталиги билан касалланган беморлардан ажратиб олинган сальмонеллаларнинг 1986 йилдан бошлаб полирезистент хусусиятга эга бўлган штаммларининг йилдан-йилга ошиб бориши аниқланди. Ошқозон-ичак йўли яллиғланиш белгилари асосий гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан узокрок давом этиши аниқланди.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОГО САЛЬМОНЕЛЛИОЗА У ДЕТЕЙ В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ Юсупов Ш.Р., Облокулов А.Р., Самандарова Б.С., Рахимбаев М.Ш.

Было выявлено, что из года в год увеличиваются полирезистентные штаммы сальмонеллеза, начиная с 1986 года извлеченные у больных сальмонеллезом в Хорезмской области. Определено течение тяжелой формы сальмонеллеза, вызванные полирезистентными штаммами, наблюдается относительно легкое течение болезни у детей штаммами чувствительные к антибиотикам.

SUMMARY

CLINICAL COURSE IN CHILDREN MULTIRESISTANT SALMONELLOSIS IN KHOREZM REGION

Yusupov Sh.R., Oblokulov A.R., Samandarova B.S., Rakhimbaev M.Sh.

It was found that from year to year increase multiresistant strains of salmonella, since 1986, extracted from patients with salmonellosis in the Khorezm region. Defined the severe course of salmonellosis caused by multiresistant strains, there is a relatively mild course of disease in children, caused by strains sensitive to the antibiotics.

УДК – 616-07.981.71

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РИККЕТСИОЗОВ

Ярмухамедова Н.А.

Самаркандский Государственный медицинский институт

Ключевые слова: риккетсиозы, зоонозные инфекции, клинические симптомы, диагностика, серологические методы, полимеразная цепная реакция.

В последние годы было описано значительное количество новых риккетсиозов, вызываемых ранее неизвестными или недифференцированными риккетсиями,

идентифицированы новые виды клещей, осуществляющих передачу риккетсий и служащих их природным резервуаром. На территории Узбекистана на сегодняшний день описаны ряд риккетсиозных инфекций, таких как клещевой сыпной тиф вызываемый (*R.sibirica*), Ку - лихорадка (*Coxiella burnetii*), лихорадка цуцугамуши (*Oriental tsutsugamushi*). Географический ареал этих заболеваний был изучен в Самаркандской области. Случаи лихорадки Цуцугамуши были зарегистрированы в 6 районах Самаркандской области и в одном районе Джизакской области (Галла-Аральском). При этом клещевой сыпной тиф и лихорадка цуцугамуши на территории Узбекистана были диагностированы впервые, тогда как Ку-лихорадка (коксиеллез) была ранее описана в трудах Адилова Д.А. в 1980 году (Вафакулов С.Х. и др. 2009).

Серологические методы являются наиболее традиционными подходами к диагностике риккетсиозов. Среди них необходимо упомянуть несколько методов, включая реакцию связывания комплемента, реакцию агглютинации латекса, реакцию агглютинации и реакцию гемагглютинации. Все перечисленные методы используются в диагностической практике в течение длительного времени и характеризуются относительно высокой специфичностью. Однако несмотря на известные преимущества и широкое применение серологических методов, классические серологические методы не в полной мере отвечают современным требованиям к диагностике риккетсиозов в силу значительных затрат на получение соответствующих антигенов, трудностей со стандартизацией метода и недостаточно высокой чувствительностью.

Метод непрямой иммунофлуоресценции (МИФ) является основным референсным методом для серодиагностики риккетсиозов. Определение конечного разведения или титра сыворотки, и установление титров неспецифической реактивности сывороток здоровых доноров может иногда представлять существенные методологические проблемы, но эти ситуации обычно разрешаются дополнительными исследованиями и пилотным тестированием репрезентативных образцов с целью установления специфических параметров для разных региональных антигенов или соответствующих наборов сывороток. При этом наличие качественных антигенов и специфических конъюгатов, а также соблюдение условий хранения и сывороток является залогом достоверных и воспроизводимых результатов, получаемых при МИФ. Данный метод позволяет проводить определение как IgG, так и IgM антител, при этом чувствительность и эффективность зависит в значительной степени от времени забора крови относительно начала клинических проявлений болезни. В большинстве случаев сыворотки, полученные в ранние сроки заболевания, оказываются отрицательными. Согласно многочисленным наблюдениям, МИФ выявляет антитела к риккетсиям в 94–100% сывороток, начиная с 14 дня заболевания. Надежность и достоверность результатов увеличивается при параллельном тестировании парных сывороток, полученных с двухнедельным интервалом (5-10 дней и 20-30 дней после начала заболевания). Исходя из этих наблюдений, наличие положительной серологической реакции к риккетсиозным антигенам у пациентов с соответствующей клиникой и анамнезом не требуется для начала терапевтического лечения тетрациклином.

Иммуноферментные тесты пригодны для проведения разного типа исследований по распространению риккетсиозных заболеваний с использованием нескольких антигенов или ретроспективного скрининга коллекций парных сывороток.

Детекция и характеристика специфических фрагментов риккетсиальной ДНК, амплифицированной в ПЦР, является быстрым методом идентификации риккетсий даже если они присутствуют в относительно небольших количествах в клинических или полевых образцах. Клинические образцы, наиболее подходящие для ПЦР-тестирования включают цельную кровь, сгустки крови, биоптат кожи и патологические образцы, полученные в процессе вскрытия. Изредка, сообщаются результаты положительной детекции риккетсий с использованием ПЦР в моче и сыворотке больных, однако пригодность этого вида образцов для подтверждения диагноза изучена недостаточно. ПЦР детекция риккетсиальной ДНК в крови, плазме или сыворотке чаще всего наблюдается при тяжелых и быстротекущих случаях. Этот феномен объясняется низким числом риккетсий, циркулирующих в кровотоке больного в процессе риккетсиозного заболевания, период циркуляции также ограничен. ДНК, экстрагированная из только что полученных или замороженных и хранившихся при -80°C образцов биоптата с места первичного аффекта или участка кожи, пораженного сыпью, считается наиболее пригодным материалом для диагностической детекции риккетсий методом ПЦР ДНК, подходящая для ПЦР-тестирования, может быть также экстрагирована из фиксированных патологических образцов или образцов приготовленных, для гистологического анализа. В этих случаях требуется предварительная обработка материала с целью удаления фиксаторов и стабилизаторов, присутствие которых отрицательно влияет на качество и количество полученных ДНК, и соответственно на на успешное проведение ПЦР – тестирования.

В настоящее время все больше внимания уделяется выбору праймеров, обеспечивающих максимальную специфичность, а также эффективность амплификации с учетом вторичной третичной структуры участков ДНК и самих праймеров, использование в качестве мишени для ПЦР мультикопийных генов или уникальных последовательностей, идентифицированных на плаزمиде отдельных видов риккетсий, а также анализ филогенетических различий между близкородственными риккетсиями.

В географических регионах с известным спектром риккетсиозных возбудителей применяется ПЦР с использованием разных типов ПЦР-зондов. При этом для обеспечения эффективности и надежного выявления всех возможных возбудителей, рекомендуется проводить детекцию с использованием двух параллельных реакций и зондов, один набор для детекции консервативных фрагментов для определения принадлежности патогена к определенному роду, и другой – для детекции видоспецифических фрагментов с целью этиологической идентификации возбудителя. При отсутствии клинических образцов, ПЦР-тестирование клещей и других эктопаразитов, собранных с кожи или одежды больного, является хорошим индикатором потенциального заражения при нахождении возбудителя в этих образцах (Еремеева М.Е. и др., 2014).

При появлении первичного аффекта и/или сыпи, и подозрений на риккетсиоз, рекомендуется также провести забор биоптата из места, охваченного поражением, и приготовить образец для иммуногистологической детекции риккетсий в зафиксированных тканях. Такой подход часто применяется при исследовании фатальных риккетсиозов, так как разработанная методика дает хорошие результаты при изучении любого вида тканей внутренних органов. Это исследование играет важную роль в диагностике риккетсиозов. Помимо прямой детекции антигенов или ДНК риккетсий, эта методология позволяет определить наличие специфических патологических симптомов, типичных для

риккетсиозов, включая микрососудистые изменения, формирование микротромбов, миграцию лимфоцитов инфильтрацию макрофагами пораженного участка ткани. В ранние сроки инфекции, при отсутствии детектируемого уровня антител отрицательной ПЦР патологические и гистологические исследования представляют практически единственный метод для подтверждения диагноза риккетсиозной инфекции.

Выделение риккетсий из клинических образцов является наиболее достоверным методом подтверждения риккетсиозной этиологии заболевания. Успех выделения возбудителя определяется многими факторами: типом биологического материала, сроками взятия образцов, условиями их хранения и транспортировки, применением антибиотиков и др. Присутствие одной живой риккетсии может быть вполне достаточно для начала инфекционного процесса при заражении животных или куриных эмбрионов. Данный метод, как правило осуществляется в специализированных лабораториях, имеющих опыт работы с вирусными организмами и соответствующими клеточными культурами и могут выделять риккетсии. При этом для изоляции ДНК риккетсий пригодны как клинические материалы, так и клещи, блохи и других эктопаразиты.

Таким образом, наличие усовершенствованных методов лабораторной диагностики позволит осуществлять надежную идентификацию новых риккетсиозов и повысить эффективность эпидемического надзора за риккетсиозами в республике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еремеева М.Е., Шпынов С.Н., Токаревич Н.К. Современные подходы к лабораторной диагностике риккетсиозов // Инфекция и иммунитет – 2014, Т.4, № 2, с. 113-134.
2. Ярмухамедова Н.А., Эпидемиологические особенности течения риккетсиозной инфекции по Самаркандской области// Проблемы медицины и биологии – 2014, Т.3, с. 200-201.
3. Loban K.M., Lobzin Yu.V., Lukin E.P. Rikettsiozy cheloveka (rukovodstvo dlya vrachey) [Human Rickettsioses (guide for physicians)]. Moscow: Elbi, 2002, 473 p.
4. Rudakov N.V., Shpynov S.N., Yastrebov V.K., Samoilenko I.E., Kumpan L.V., Reshetnikova T.A., Abramova N.V., Kolomeets A.N. Osnovnye itogi razrabotki problemy rikketsiozov, peredayushchikhsya iksodovymi kleshchami, v Rossii [The present state of the problem of tick-borne rickettsioses in Russia]. Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika - Epidemiology and Prophylactic Vaccination, 2012, vol. 66, no. 5, pp.29–33.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РИККЕТСИОЗОВ

Ярмухамедова Н.А.

В настоящей статье представлен анализ современных лабораторных методов диагностики риккетсиозов, с особым акцентом на риккетсиозы, известные в Узбекистане. Для подтверждения окончательного диагноза риккетсиозов, кроме знаний эпидемиологии, клиники необходимо использование чувствительных и специфичных лабораторных методов. Подтверждение диагноза риккетсиоза имеет важное значение для обеспечения надлежащей медицинской помощи, своевременного начала специфической

антибактериальной терапии и своевременного реагирования в случаях вспышек риккетсиозов новой этиологии или заболеваний с лихорадкой неясной природы.

SUMMARY
MODERN ASPECTS OF LABORATORY
DIAGNOSIS RICKETTSIOSES

Yarmukhamedova N.

This article provides an overview and analysis of modern laboratory methods for diagnosis rickettsial diseases, with particular emphasis on the disease, known in Uzbekistan. To confirm the final diagnosis of rickettsial diseases are known, but the knowledge of epidemiology, clinical use must be sensitive and specific laboratory techniques. Confirmation of the diagnosis rickettsiosis is essential to ensure proper medical care, timely initiation of specific antibacterial therapy and timely response in case of outbreaks of a new rickettsial disease etiology or fever of unknown natur.

РАЗНОЕ:

УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ
ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Аскарова Р.И., Шарафаддинова Г.Р.

Ташкентская Медицинская Академия, Ургенчский филиал.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулинодиагностика, поствакцинальный период.

Актуальность: Республика Узбекистан проводит комплекс мер, направленных на формирование здоровой личности человека, предоставляет детям, подросткам и молодежи безопасные условия для развития и здоровья. В республике, несмотря на комплекс проводимых широкомасштабных противотуберкулезных мероприятий эпидемиологическая ситуация по туберкулезу остается напряженной.

У детей и подростков в последние годы туберкулёз методом флюорографических исследований стал в 1,5-3 раза чаще выявляться в группах риска и обязательного контингента взрослого населения. Нельзя ещё считать, что туберкулёз у детей полностью побеждён. Пока ещё сохраняется опасность заражения туберкулёзом детей. Поэтому борьба с детским туберкулёзом остаётся одним из главных разделов общего комплекса противотуберкулёзных мероприятий. Одним из основных методов выявления или ранней диагностики туберкулёза у детей и подростков долгое время являлась массовая туберкулинодиагностика. По пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л туберкулез у детей выявляется, по данным разных авторов, в 40–70% случаев. Недостаточный объём туберкулинодиагностики (0,3%) в республике, привёл к снижению охватом ревакцинацией детей младшего школьного возраста (7-8 лет), в период, когда наблюдается естественное снижение противотуберкулёзного иммунитета. Поиск новых подходов к выявлению туберкулёза среди детей, изучение возможностей применения цифрового флюорографического обследования в детской практике привели к необходимости проведения и последующего анализа эффективности этого метода в

выявлении туберкулёза органов дыхания среди детей младшего и среднего школьного возраста, относящихся к группам повышенного риска по туберкулёзу.

Цель: Изучить структуру факторов риска, способствовавших развитию туберкулёза среди детей младшего и среднего школьного возраста, выявленных методом туберкулинодиагностики и цифровой флюорографии.

Материалы и методы исследования: Исследование проводилось в Хорезмском противотуберкулёзном диспансере. Ретроспективно были изучены 38 истории болезни детей и подростков, находившихся на лечении в детских отделениях, за период с 2010 по 2015 годы, выявленных методом туберкулиновой диагностики. Также изучены данные 49 больных детей, выявленных методом цифровой флюорографии, получивших лечение в период с 2015 по 2016 года. Возраст детей был от 7 до 14 лет.

1-ю группу изучения составили 38 детей, выявленные методом туберкулинодиагностики.

2-ю группу изучения составили 49 детей, выявленные методом цифровой флюорографии.

Сбор данных проводился по специальной анкете, которая заполнялась согласно медицинской документации. Изучение факторов было построено на изучении неспецифических и специфических факторов.

У всех заболевших пациентов был изучен анамнез, клинические, физикальные, рентгенологические проявления заболевания, данные туберкулинодиагностики. Всем проводилось обследование на микобактерии туберкулеза методом микроскопии по Цилю-Нильсену.

Результаты исследования.

Среди 38 детей, выявленных методом туберкулинодиагностики, было 21 (55%) мальчика и 17 (45%) девочек (группа 1). Группа больных, выявленных методом цифровой флюорографии – 49 детей, мальчиков – 16 (33%), девочек – 33 (67%) (группа 2).

Все больные проживали в сельской местности.

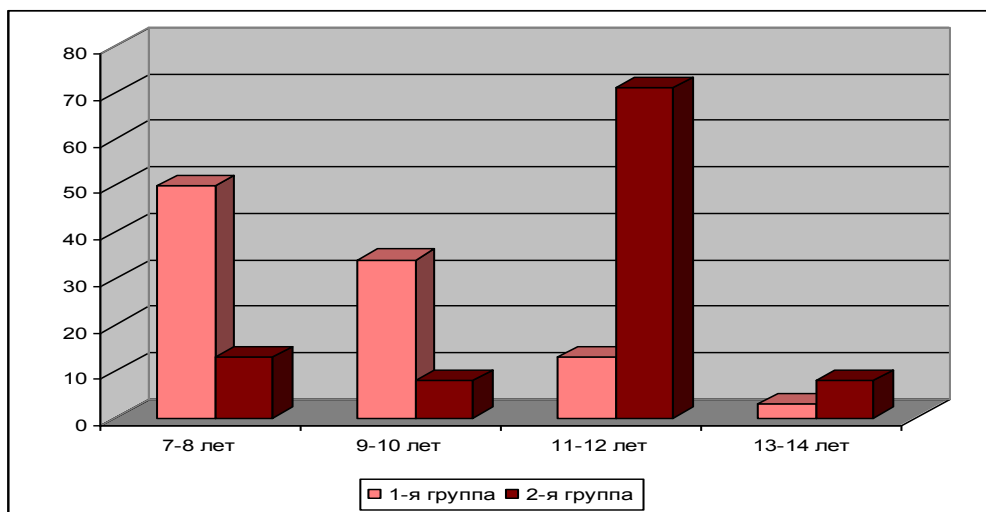
Больных в возрасте 7-8 лет было 25 (29%), 9-10 лет – 17 (19%), 11-12 – 40 (46%), 12-14 лет – 5 (6%).

Возрастные группы	Абс. Значения		%	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
7-8 лет	19	6	50	13
9-10 лет	13	4	34	8
11-12 лет	5	35	13	71
13-14 лет	1	4	3	8
Итого	38	49	100	100

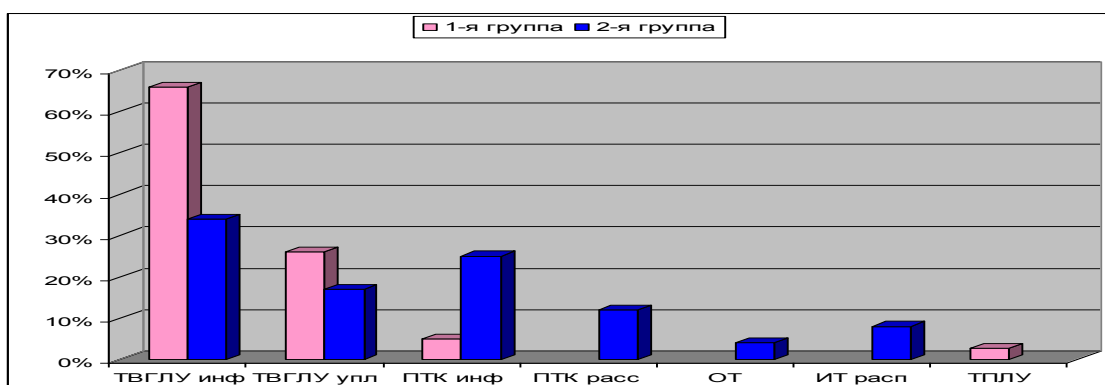
В группе детей, выявленных методом туберкулинодиагностики, преобладали дети 7-8 и 9-10 лет, тогда как цифровым флюорографическим методом было больше выявлено детей в возрасте 11-12 лет – 35 (71%), среди которых преобладали мальчики – 28 (80%).

Туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) в фазе инфильтрации был выявлен соответственно у больных 1-й и 2-й групп: у 25 (66%) и 17 (34%), ТВГЛУ в фазе рассасывания – у 10 (26%) и 8 (17%), первичный туберкулёзный комплекс (ПТК) в

фазе инфильтрации – у 2 (5%) и 12 (25%), ПТК в фазе рассасывания – только во 2-й группе у 6 (12%).



Во 2-й группе больных наблюдался очаговый туберкулёз в фазе инфильтрации - у 2 (4%), инфильтративный туберкулёз в фазе распада – у 4 (8%). Туберкулёз периферических лимфатических узлов наблюдался у больных 1-й группы - у 1 (3%). Методом туберкулинодиагностики чаще выявлялись первичные формы заболевания в виде ТВГЛУ в стадии инфильтрации – 66%, методом цифровой флюорографии наряду с первичными формами, стали выявляться и вторичные формы туберкулёза органов дыхания в стадиях инфильтрации и распада, удельный вес которых в структуре составил 12%.



Изучены результаты туберкулинодиагностики в период выявления заболевания и проведена оценка результатов размера папулы в зависимости от возраста. По результатам пробы Манту сомнительная реакция наблюдалась у 7 (19%), положительная – у 27 (70,5%), гиперэргическая – у 4 (10,5%) больных.

Размер папулы более 5-9 мм был в 48% случаев, такие результаты чаще зафиксированы в возрастных группах повышенной заболеваемости: 7-8 лет (29%) и в 10-11 лет (16%). Сомнительные результаты отмечены в 19% случаев (размер папулы от 2 до 4 мм), в возрасте 7-8 лет и в 9-10 лет, что указывает на неэффективность вакцинации и ревакцинации. Положительные пробы (10-16 мм) зафиксированы в 22,5% случаев во всех возрастных группах. Гиперэргические результаты всего в 10,5% случаев, при этом 8%

приходится на возраст 9-10 лет. Чаще всего диагностика туберкулеза происходит при положительных результатах пробы Манту в возрастной период 7-8 лет, который приходится на период снижения вакцинального иммунитета.

Возраст	Проба Манту с 2 ТЕ				
	2-4мм. абс. %	5-9 мм. абс. %	10-16мм. абс. %	17 и > мм. абс. %	ВСЕГО абс. %
7-8 лет	3 (8%)	11 (29%)	5 (13%)	-	19 (50%)
9-10 лет	3 (8%)	6 (16%)	2 (5%)	3 (8%)	14 (36,5%)
11-12 лет	-	1 (3%)	2 (5%)	1 (3%)	4 (10,5%)
13-14 лет	1 (3%)	-	-	-	1 (3%)
ВСЕГО	7 (19%)	18 (48%)	9 (22,5%)	4 (10,5%)	38 (100%)

При изучении факторов риска по развитию туберкулеза: из социальных факторов выявлено, что дети с локальными формами туберкулеза, выявленные методом цифровой флюорографии в 2 раза чаще проживали в многодетных семьях 26 (53,1%), чем дети, выявленные методом туберкулинодиагностики 10 (26,3%). Среди детей 2-й группы было 11 (22,4%) детей сирот, фактор стресса встречался в 1,7 раз чаще 13 (26,5%), чем во 2-й группе 5 (13,1%), неполные семьи 20 (40,8%) встречались в 3,4 раза чаще, чем во 2-й группе 5 (13,1%). В школах интернатах проживали 4 (8,1%) детей 2-й группы; проживание в домах без удобств отмечалось в 2,2 раза чаще 34,7% (17), чем в 1-й группе детей 15,8% (6). 100% (87) детей проживало в сельской местности. Миграция родителей в анамнезе наблюдалась у 11 (22,5%) детей 2-й группы. Проживание детей в семьях с человеком, прибывшим из заключения, было зафиксировано у 8 (16,3%) детей 2-й группы, тогда когда среди детей 1-й группы данного фактора риска выявлено не было.

По степени занятости родителей, в группе детей выявленных методом цифровой флюорографии, достоверно чаще были неработающие родители: в этой группе детей матери не работали в 1,5 раза чаще 21 (42,9%), чем в 1-й группе 11 (28,9%), безработные отцы 11 (22,4%), а в 1-й группе таких не отмечалось.

Изучен наследственный анамнез в группах. Туберкулез у родителей в анамнезе выявлен у 23 (45%) детей 2-й группы, в 1-й группе таких данных выявить не удалось. ВИЧ- инфекция у родителей детей 2-й группы встречалась в 5%.

У детей 1-й и 2-й групп изучены медико-биологические неспецифические факторы риска: частые простудные заболевания верхних дыхательных путей(грипп, ОРЗ) отмечалось у 27 (71,1%) и 34 (69,4%) детей; пневмонии – у 13 (31,6%) и 15 (30,6%), анемии - у 15 (39,5%) и 19 (38,8%), психиатрическая патология – у 15 (39,5%) и 19 (38,8%), инфекция мочеполовой сферы – у 6 (15,8%) и 8 (16,3%), аллергические заболевания – у 15 (39,5%) и 19 (38,8%), заболевания гепатобилиарной системы – у 9 (23,7%) и 12 (24,5%) детей соответственно. У детей обеих групп, встречаемость соматической патологии была сопоставима и имела незначительную разницу

Изучены эпидемиологические факторы риска туберкулеза в группе, где изучались как известные контакты с больным туберкулезом, так и предполагаемые. Контакт с больным туберкулезом у больных 2-й группы – у 40 (81,6%) встречается в 5 раз чаще, чем среди пациентов 1-й группы – у 6 (15,8%).

№	Фактор	1-я группа	%	2-я группа	%
1	Контакт с отцом	1	17%	14	29%
2	Контакт с матерью	-	-	12	24%
3	Регулярный контакт с бабушкой или дедушкой	5	83%	8	16%
4	Нерегулярный контакт с родственниками, соседями	-	-	6	12%
5	Всего	6 (из 38)	16%	40 (из 49)	82%

Бактериовыделение у источника инфекции в 1-й группе больных наблюдалось у 3 (50%), во 2-й группе этот показатель составил 65,3% (32). Длительность контакта с бактериальным больным в среднем составила 3 месяца.

Необходимо отметить, что среди детей 2-й группы, учитывались такие факторы, как наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза у источника инфекции – у 6 (12,2%), нерегулярное прохождение источником инфекции профилактической флюорографии – у 44 (90%), нерегулярное диспансерное наблюдение источников инфекции – у 42 (86%), нерегулярная туберкулинодиагностика или её отсутствие – у 49 (100%), глистная инвазия – у 36 (73,5%), Сахарный диабет – у 12 (24,5%).

При рассмотрении специфических факторов риска, эффективная вакцинация БЦЖ у детей из 1-й группы наблюдалась у 28 (87,5%) случаев, а во 2-й группе - у 24 (63,2%).

Выявленные факторы	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)
Наличие вакцинации БЦЖ	32 (84,2%)	38 (77,6%)
Эффективность вакцинации БЦЖ		
Эффективная вакцинация БЦЖ	28 (87,5%)	24 (63,2%)
Средний размер рубчика	4,73 ± 2,5 (3,17-6,38)	3,76 ± 0,60 (3,13-4,47)

Средний размер поствакцинального рубчика в группе детей, выявленных методом туберкулинодиагностики, составил $3,78 \pm 0,63$ (3,15 - 4,41), а в группе детей, выявленных методом цифровой флюорографии $4,76 \pm 2,4$ (3,15-6,36). Эффективность вакцинации у детей 2-й группы ниже, чем в 1-й группе.

Выводы:

1. В группе детей, выявленных методом туберкулинодиагностики, преобладали дети 7-8 и 9-10 лет, тогда как в современных эпидемиологических условиях, цифровым флюорографическим методом было больше выявлено детей в возрасте 11-12 лет – 35 (71%), среди которых преобладали мальчики – 28 (80%).
2. Туберкулинодиагностическим методом чаще выявлялись первичные формы заболевания в виде туберкулёза внутригрудных лимфатических узлов в стадии инфильтрации – 66%, методом цифровой флюорографии наряду с первичными формами, стали выявляться и вторичные формы туберкулёза органов дыхания в стадиях инфильтрации и распада, удельный вес которых в структуре составил 12%.
3. Среди социальных факторов риска развития туберкулёза продолжают не только

оставаться, но и увеличивать свой удельный вес многодетность семей – у 26 (53,1%), фактор стресса – у 13 (26,5%), неполные семьи – у 20 (40,8%), проживание в школах интернатах – у 4 (8,1%), в домах без удобств – у 34,7% (17).

4. Особую актуальность стали приобретать глистная инвазия - 73,5%, сахарный диабет у детей - 24,5%, ВИЧ-инфицированность родителей - в 5%, контакт с больным, выделяющим лекарственно-устойчивые формы микобактерий туберкулёза - 12,2% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухтаров Д.З., Муаззамов Б.Р. «Сил касаллиги» Бухоро 2005г.
2. Убайдуллаев А.М. и соавт. «Сил касаллиги» Тошкент 2010г.
3. Хоменко А.Г. «Химиотерапия туберкулеза легких» М. медицина 2004г.
4. Шестерина М.В. «Изменения бронхов при туберкулезе легких» М. медицина 2006г.
5. Александрова Е.Н., Потапова Е.Н., Чхетия Н.М. и др. Раннее выявление туберкулеза у детей // VII съезд Российских фтизиатров. Туберкулез сегодня: Тез. докл. М., 2003; 147.
6. Бутыльченко О.В., Гаврилова Г.Х. Выявление туберкулеза у детей при высокой распространенности заболевания // Материалы Юбилейной сессии ЦНИИТ РАМН. М., 2001; 158–9.

RESUME

THE STRUCTURE AND SPECIFIC GRAVITY FACTORS OF RISK TO TUBERCULOSIS AMONG CHILDREN IN MODERN CONDITION

Askarova R.I., Charafaddinova G.R.

There were studied histories of disease 38 children, revealed by method tuberculin diagnostics and 49 children, revealed by method digital fluorography, at age 7-14 years. We have been special questionnaire. The study of factors was built on study nonspecific and specific factors. The method tuberculin diagnostics were more often revealed primary forms of the disease, method digital fluorography alongside with primary forms, become be revealed and secondary forms tuberculosis specific gravity which in structure has formed 12%. We to manage to install that in modern condition are saved, as well as enlarge its specific gravity social factors risk of the development of the tuberculosis such as many children family, factor of the stress, incomplete families, residence in boarding-school, in house without amenities. For present-day day gain special urgency such factors risk as HIV-infection beside child and parents, contact with patients, who have multidrug resistance forms of tuberculosis.

УДК: 616.018.54:616.36-004: 547.962.3

ИЗМЕНЕНИЕ БЕЛКОВОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Зубайдуллаева М.Т., Каримова М.Т.

Ташкентская Медицинская Академия

Ключевые слова: цирроз печени, белковый спектр, гепатоциты, гепатобиллиарная система, альбумин.

Среди гепатобиллиарной системы человека, особое место, занимают циррозы печени, являющиеся конечной стадией многих форм печеночной патологии. Цирроз

печени развивается у 20-25% больных с хроническими гепатитами, а при гистологическом контроле биоптатов печени наблюдается у 50% больных. Серьезная патология печени представляет собой крайне сложный симптомокомплекс, который, в конечном счете, проявляется глубокими повреждениями гомеостаза организма, «отравлением» токсическими продуктами межклеточного обмена, образованием и накоплением патологических, биохимических комплексов в органах и тканях, и нарушением их метаболизма и элиминации. Исход заболевания связан со степенью повреждения синтетической и метаболической способности печени. Печень играет важную роль в обмене белков. В гепатоцитах осуществляется синтез всего объема альбумина крови и 80% глобулинов.

Нарушение обменных процессов в гепатоцитах, отражается на синтезе белковых компонентов, что проявляется изменением состава белков циркулирующей крови. Белковый спектр сыворотки крови отражает не только характер патологического процесса, но и создает представление о синтетической функции печени при различных заболеваниях. Большинство исследователей указывают на различные изменения белковосинтезирующей функции при различной патологии печени.

Цель исследования. Изучить количественные и качественные изменения белкового спектра крови у больных циррозом печени с портальной гипертензией.

Материалы и методы исследования: Обследовано 62 человек. Из них 10 здоровых лиц и 52 больных циррозом печени. Степень печеночно-клеточной дисфункции оценивали по критериям Чайлда-Пью (Лопаткина Т.Н, Дроздова А.С 1996). Степень тяжести портальной гипертензии оценивали по классификации М.Д Пациора (1984). 1-группу составили 12 больных, 2-группу - 25 больных, и 3-группу 15 больных ЦП с ПГ. В анамнезе длительность заболевания составляла до 1 года у 9 больных, 2-3 года у 25 больных, 4-5 лет у 13 больных, и более 5 лет у 5 больных. Основные причины развития цирроза печени были: у 30 больных исход перенесенного вирусного гепатита В, у 7 больных алкогольная этиология, у 4- профессиональный контакт с ядохимикатами. У 11 больных причину развития цирроза печени выявить не удалось. Наряду с общепринятыми методами клинического обследования больных (расспрос, данные объективного осмотра, рентгенологические и лабораторные методы исследования), у больных проводили ЭГДФС, УЗИ органов брюшной полости.

Белковый спектр сыворотки крови изучали методом дискэлектрофореза в полиакриламидном геле (Ларский Э.Г 1990 с).

У здоровых людей и больных ЦП с ПГ различной степени тяжести были изучены протеинограмма сыворотки крови. Денситограмму разбивали на 6 зон (таб.1), преальбуминовая(1), альбуминовая(2), постальбуминовая(3), трансферрина и церуллоплазмينا(4), посттранс-ферриновые(5), иммуно-глобулиновая(6). Количественное содержание белка (в отн.%) определяли путем подсчета площади денситограммы в каждой зоне. Качественно отдельные белковые фракции и границы зон характеризовали по отношению пути, пройденному фракцией (в миллиметрах), к пути, пройденному трансферрином, принимая его за 1.

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики по Стьюденту.

Таблица 1.

**Содержание белка в основных белковых фракциях
сыворотки крови доноров.**

Зоны	Белки в зоне	Число фракции
Преальбуминовая	Орозомукоид	2-1
Альбуминовая	Альбумин	1
Постальбуминовая	Нр-гаптоглобулин, α 1-глобулины, α 1-АТ	5-7
Трансферрина	и Нр-гаптоглобулины, гемопексин, α 2-глобулины	3-4
церуллоплазмينا		4-5
Посттранс-ферриновые	А2-глобулина, b1- глобулин, b2-глобулин	
Иммуно-глобулиновая	Зона медленных Ig, α 2- макроглобулины IgA, IgG	3-4

Некоторые изменения общего количества альбумина и глобулинов отразились на альбумино-глобулиновом коэффициенте, однако они были недостоверны. Коэффициент составлял $1,59 \pm 0,15$ у больных и $1,56 \pm 0,18$ у здоровых.

Таблица 2.

**Содержание белковых компонентов в зонах диспротеинограмм у здоровых лиц и у
больных с циррозом печени с портальной гипертензией.**

Зона протеинограмм	Количество белка в зоне г/л от общего белка			
	Контроль	ЦП с ПГ в стадии компенсации	ЦП с ПГ в стадии субкомпенсации	ЦП с ПГ в стадии декомпенсации
Преальбумин	1,44 \pm 0,10	1,01 \pm 0,09№	0,51 \pm 0,08№	0,43 \pm 0,05№
Альбумин	39,70 \pm 4,30	41,80 \pm 3,20	25,12 \pm 2,8№	21,50 \pm 2,15№
Постальбумин	3,80 \pm 0,29	4,63 \pm 0,21№	6,10 \pm 0,46№	6,70 \pm 0,56№
Трансферрин	5,90 \pm 0,20	4,72 \pm 0,28№	4,80 \pm 0,35№	4,10 \pm 0,64№
Посттрансферрин	5,10 \pm 0,56	5,44 \pm 0,45	4,30 \pm 0,80	4,60 \pm 1,10
Иммуноглобулины	9,20 \pm 0,70	10,50 \pm 0,94	11,60 \pm 0,89№	12,70 \pm 1,15№

Примечание: №-результаты статически достоверны ($P \leq 0,05$)

Результаты изучения количественного соотношения белковых ингредиентов сыворотки крови больных 1-группы, показали, что в этой стадии заболевания отмечается достоверное снижение преальбуминовой фракции и трансферрина. Отмечено увеличение содержания белков в постальбуминовой зоне и тенденция к их увеличению в посттрансферриновой и иммуноглобулиновой зонах. Содержание альбумина практически соответствовало контрольной группе. При определении изменения белковых соотношения в процентах к содержанию общего белка, установили, что относительное содержание альбумина в сыворотке крови больных 1-группы абсолютно соответствует контрольной группе, но сохранить его удастся исключительно за счет адаптивно-компенсаторного удлинения циркуляции «старых» форм альбумина. Наблюдается значительное снижение преальбуминовой фракции в 1,5 раза и трансферрина – в 1,3 раза по отношению к

контрольной группе. Отмечается тенденция к повышению иммуноглобулинов уже в этой стадии.

Изучение качественного состава белковых компонентов показало, что на денситограмме больных 1- группы по сравнению с данными здоровых лиц дополнительных фракций не наблюдали. Однако, отмечали, некоторую тенденцию к снижению электрофоретической подвижности белков в преальбуминовой и альбуминовой фракции. и ПГ.

Номограмма белковых компонентов доказывает наличие диспротеинемии, подтверждающая наши результаты. Снижается относительная концентрация преальбумина на 12,5% и повышаются относительные концентрации альбумина на 31,5%, постальбумина на 53%, трансферрина на 33,7% и иммуноглобулинов на -38,7%.

Таким образом, у больных 1 – группы небольшие проявления диспротеинемии характеризуются напряженной работой печени по сохранению общего количества альбумина, и, в первую очередь, за счет замедления его катаболизма, серьезным расстройством иммунной системы, опасности аутоиммунного генеза прогрессирования ЦП, повышения активного сброса в кровь белков острой фазы воспаления, наличия компенсаторного механизма для разрастания соединительной ткани при ЦП.

Результаты изучения содержания общего белка и его фракций показали, что во 2- группе больных в сыворотке крови происходят более глубокие изменения белкового спектра крови.

Наблюдали достоверное снижение альбуминовой фракции и некоторое увеличение глобулинов, что привело к достоверному снижению альбуминово-глобулинового коэффициента до $0,92 \pm 0,007$; в контрольной группе $1,56 \pm 0,18$ ($p < 0,002$). При анализе протеинограммы выявлено, что в этой стадии заболевания наблюдаются более выраженные количественные и качественные изменения белкового спектра крови. Появляются дополнительные белковые фракции (парапротеины) в постальбуминовой, посттрансферриновой и иммуноглобулиновой зонах. За счет этого общее количество фракции на протеинограмме достигает 28 - 30 по сравнению с 25 у контрольных лиц. Отмечается более резко выраженное снижение электрофоретической подвижности (Rf) и альбуминовой фракции.

Итак, качественные изменения белкового спектра сыворотки крови больных ЦП с ПГ в стадии субкомпенсации, указывают на метаболическую неполноценность печеночной функции или возможно на «конформационные» изменения структуры молекулы белков, в результате повышенного образования комплексов с продуктами обмена веществ, накапливающиеся при ЦП.

Количественные изменения белковых компонентов сыворотки крови больных 2- группы характеризуются почти 3-кратным снижением белков в преальбуминовой зоне. Увеличение содержания белка в иммуноглобулиновой зоне составляло 26%, а более выраженное его увеличение отмечалось в постальбуминовой зоне (до 60,5%). Изменение содержания белков в посттрансферриновой зоне оказалось статистически незначимым.

При анализе соотношения белковых инградиентов сыворотки крови 2 – группы больных, отмечали резкое снижение относительного содержания преальбуминовой фракции почти на 2,5 раза, альбуминовой в 1,5 раза, значительное увеличение фракции белков в постальбуминовой зоне почти в 2 раза и иммуноглобулинов в 1,5 раза. Снижение относительно содержания альбумина прямо коррелирует с белками в преальбуминовой

зоне ($r=0,60$), обратно коррелирует с белками в постальбуминовой ($r=-0,55$) и иммуноглобулиновой зонах ($r= -0,69$) Изменение показателей белковых компонентов подтверждается и при изучении номограмм белковых ингредиентов сыворотки крови 2 – группы больных. Отмечали снижение концентрации преальбумина на 58,3%, альбумина на 22,3% и повышение относительной концентрации (к трансферрину) постальбумина на 98% и иммуноглобулинов на 51%.

Таким образом, у больных ЦП с ПГ в стадии субкомпенсации белковые компоненты сыворотки крови претерпевают значительные качественные и количественные изменения.

Следовательно, у 2-руппы больных снижение содержания альбумина, перальбумина свидетельствует о резком угнетении синтетической функции печени, а увеличение содержания белков и появление новых фракций в постальбуминовой зоне указывает на активацию воспалительно-дегенеративных процессов в печени, так как в постальбуминовую зону входят белки острой фазы.

У больных ЦП с ПГ в стадии декомпенсации происходят более глубокие нарушения белкового спектра крови. Снижение содержания общего белка составило 23,1 % от показателей контрольной группы. Уменьшение общего содержания альбумина составило 45,9%, а содержание общих глобулинов имело некоторую тенденцию к увеличению Коэффициент соотношения А/Г в этой группе снизился более чем в два раза.

Количественные и качественные изменения соотношения белковых компонентов сыворотки крови в этой группе были аналогичной изменениям в предыдущей группе. Однако, наблюдается более выраженная диспротеинемия. Качественные изменения характеризуются значительным снижением электрофоретической подвижности белков в пральбуминовой и альбуминовой зонах, и появлением качественно новых белковых фракций в постальбуминовой, посттрансферриновой и иммуноглобулиновой зонах. За счет этого число белковых фракций увеличилось на протеинограмме в среднем до 38, по сравнению с 25-26 у здоровых лиц. У этой группы на денситограмме отмечали расщепление альбуминовой фракции и у 25% больных с диуретикорезистентным асцитом наблюдали исчезновение преальбуминовой фракции.

При изучении количественного соотношения белков сыворотки крови 3- группы больных отмечали снижение содержания белков в преальбуминовой зоне почти в 3,5 раза и снижение альбумина в два раза. Увеличение количество белков в постальбуминовой зоне составляло 76,3% от показателей контрольной группы. Содержание посттрансферриновой фракции и в этой группе оставалось статистически незначимым. Наблюдалось более выраженное увеличение содержание белков в иммуноглобулиновой зоне на 38 %.

При соотношения белковых компонентов сыворотки крови 3-группы больных, содержанию общего белка наблюдали снижение относительного содержания преальбумина на 61,1%, албумина 29,5%, и увеличение белков в постальбуминовой зоне 130% и иммуноглобулинов 79,7%. Количественные изменения сывороточного альбумина имеют положительную корреляционную связь с белками в преальбуминовой зоне ($r=0,75$) и отрицательную корреляционную связь с белками постальбуминовой ($r=-0,64$) и иммуноглобулиновой ($r=-0,94$) зонах. Следовательно, количественные и качественные изменения других белковых компонентов сыворотки крови.

Номограмма белковых компонентов сыворотки крови больных 3- группы также показывает грубое нарушение соотношения белковых ингредиентов. Отмечали снижение

относительной концентрации преальбумина на 58,4%, альбумина на 22,2%, повышение относительной концентрации постальбумина на 154,6, посттрансферрина на 30% и иммуноглобулинов на 93%. При ЦП с ПГ в стадии декомпенсации, несмотря на отсутствии особых изменений в общем количестве глобулинов, происходят значительные изменение количественное соотношения его фракций. Полученные результаты свидетельствуют о декомпенсации воспалительных, дегенеративных и пролиферативных процессов в печени в этой стадии заболевания.

При ЦП с ПГ в стадии декомпенсации, несмотря на отсутствии особых изменений в общем количестве глобулинов, происходят значительные изменения количественного соотношения его фракций.

Таким образом, у больных 3- группы в белковом спектре сыворотки крови происходят определенные качественные изменения белковых компонентов. Появление дополнительных фракций в нескольких зонах указывает на метаболическую неполноценность печеночной функции, связанную, возможно, с появлением «молодых» недостаточно оформленных белковых структур и/или неполноценной биотрансформацией «отработанных» основных белков. Расщепление альбуминовой фракции и увеличение белковых фракций в постальбуминовой зоне возможно связано с ещё более глубокими «конформационными» изменениями в структуре альбумина в результате повышенного образования комплексов с продуктами обмена веществ, накапливающиеся при ЦП. Появление дополнительных фракций в иммуноглобулиновой зоне возможно связано накоплением в сыворотке крови аутоантител, сходных по степени электрофоретической подвижности белков с иммуноглобулинами, и это в свою очередь, приводит к аутоиммунному прогрессированию заболевания.

Полученные результаты свидетельствуют о декомпенсации воспалительных, дегенеративных и пролиферативных процессов в печени в этой стадии заболевания.

Следовательно, снижение синтетической функции, интенсификации воспаления и торможение защитных механизмов организма более выражено у больных в декомпенсированной стадии заболевания.

Таким образом, качественные и количественные изменения фракций сывороточных белков у больных циррозом печени зависят от степени тяжести заболевания. У больных циррозом печени портальной гипертензией в стадии субкомпенсации и декомпенсации происходят глубокие изменения белкового спектра, с появлением дополнительных фракций в зоне альбумина, посттрансферрина и иммуноглобулинов, которое является важным критерием для оценки степени тяжести заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
2. Ерамишанцев А.К., Лебезев В.М., Мусин Р.А. Хирургическое лечение резистентного асцита у больных с портальной гипертензией // Хирургия. – 2003.–№ 4.–С.4–9.
3. Федосьина Е.А. Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с асцитом: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
4. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 864 с

ХУЛОСА
ЖИГАР ЦИРРОЗИ БЕМОРЛАРНИНГ ҚОН ЗАРДОБИДАНИНГ
ОҚСИЛ СПЕКТРИНИНГ ЎЗГАРИШИ.

Зубайдуллаева М.Т., Каримова М.Т.

Жигар циррози(ЖЦ) портал гипертензиясининг турли босқичларида қон зардоби оқсилларнинг миқдор ва сифат нисбатлари ўрганилди. Текширишлар натижаси шуни кўрсатадики, жигар циррозининг портал гипертензиясининг компенсация босқичида оқсилнинг умумий миқдори ва унинг фракциялари деярли ўзгармайди. Жигар циррозининг портал гипертензия субкомпенсация босқичида преальбумин фракциясининг 3 маротаба пасайиши , постальбумин сохада оқсилларнинг миқдорини 60,3% ошиши ва иммуноглобулин сохада 75,6% га ошиши кузатилди. Оқсил компонентларининг миқдорий узгаришлари преальбумин ва альбумин фракцияларининг электрофоретик харакатчанлигининг пасайиши, ҳамда постальбумин, посттрансферрин ва иммуноглобулин сохаларда янги фракцияларинг пайдо бўлиши билан бирга кечади. Жигар циррози портал гипертензияли беморларнинг декомпенсация босқичида оқсил спектрининг янада яққол узгаришлари кузатилди. Контроль гуруҳ билан солиштирилганда преальбумин фракцияси 3,5 марта, альбумин фракцияси 2 марта пасайди, ҳамда постальбумин сохада оқсил миқдорининг ошиши 76,3% ташкил этди. Бунда альбумин фракцияларининг миқдори камайиб, постальбумин, посттрансферрин ва иммуноглобулин фракцияларининг миқдор ошди ва қондаги оқсил компонентларинг сифатини бузилиши билан бирга кечди.

Шундай қилиб, қондаги оқил спектрининг миқдорий ва сифат ўзгаришлари ўрганиш касалликнинг оғирлик даражасини баҳолашда қўшимча мезон бўлади.

РЕЗЮМЕ
ИЗМЕНЕНИЕ БЕЛКОВОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ
ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

Зубайдуллаева М.Т., Каримова М.Т.

Изучены качественные и количественные изменения фракции сывороточных белков у больных циррозом печен (ЦП) с портальной гипертензии (ПГ). Результаты изучения количественного соотношения белковых ингредиентов сыворотки крови больных ЦП с ПГ показали, что в стадии компенсации отмечается достоверное снижение преальбуминовой фракции и трансферрина. Наблюдается увеличение содержания белков в постальбуминовой зоне и тенденция к их увеличению белков в посттрансферриновой и иммуноглобулиновой зонах. У больных ЦП с ПГ в стадии субкомпенсации количественные изменения белковых компонентов сыворотки крови характеризуется почти 3-кратным снижением преальбуминовой зоне Увеличение содержания белка в иммуноглобулиновой зоне составляло 26%, а более выраженное его увеличение отмечалось в постальбуминовой зоне. У больных ЦП с ПГ в стадии декомпенсации наблюдались снижение относительного содержания преальбумина неа 61,1%, альбумина 29,5%, и увеличение белков в постальбуминовой и иммуноглобулинов 79,9%. Качественные изменения характеризуются значительным снижением электрофоретической подвижности белков в преальбуминовой и альбуминовой зонах, и на протеинограмме отмечается появление качественно новые белковые фракции в постальбуминовй, посттрансферриновой и иммуноглобулиновой зонах. Таким образом, изучение количественные и качественные

изменения сыворотки крови является важным критерием для оценки степени тяжести заболевания.

SUMMARY
CHANGING THE PROTEIN SPECTRUM OF BLOOD IN PATIENTS
WITH LIVER CIRRHOSIS

Zubaydullaeva M.T., Karimova M.T.

The qualitative and quantitative changes in fractions of serum proteins in patients with liver cirrhosis (LC) with portal hypertension (PH). Results of the study of the proportion of the ingredients of protein serum of patients with CP and PG showed that the compensation stage was a significant decrease in the fraction prealbuminovy and transferrin. There has been an increase in protein content in postalbuminovy zone and a tendency to increase their protein in posttransferrinovy and immunoglobulnovo areas. In patients with PH CPU under subcompensation quantitative changes in serum protein components characterized by nearly 3-fold reduction zone prealbuminovy Increasing the protein content of the immunoglobulin zone was 26%, and a more pronounced increase was noted in his postalbuminovy zone. Cirrhotic patients with PH in the stage of decompensation observed decrease in the relative content of 61.1% Nope prealbumin, albumin 29.5%, and an increase in proteins and immunoglobulins postalbuminovy 79.9%. Qualitative changes are characterized by a significant reduction in the electrophoretic mobility of proteins and albumin in prealbuminovy areas and proteinogram noted the appearance of qualitatively new protein fractions in postalbuminovy, posttransferrinovy and immunoglobulin areas. Thus, the study of quantitative and qualitative changes in serum is an important criterion for assessing the severity of the disease.

УДК: 618.146-006.52-022.6

ОБЗОР О ВИРУСЕ ПАПИЛОММЫ ЧЕЛОВЕКА
Матназарова Г.С., Рахманова Ж.А., Низанова С.С.
Ташкентская Медицинская Академия

Ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ), ВОЗ, папилломавирусная инфекция, иммуносупрессия, кольпоскопия, криодеструкция.

Папиллома (papilla – сосок (лат.) + oma – опухоль (греч)) – сосочковые разрастания на коже и слизистых оболочках. Вирус папилломы человека (ВПЧ, или HPV - humanpapillomavirus) – это широко распространенный вирус, вызывающий разнообразные заболевания как у женщин, так и у мужчин. Сейчас известно около 100 различных типов вируса папилломы человека, из которых наиболее изучены 80 типов. Различные типы вируса могут вызывать различные заболевания. Примерно 30 типов вызывают поражение женских половых органов.

По данным ВОЗ (всемирной организации здравоохранения) Два типа ВПЧ (16 и 18) вызывают 70% всех случаев рака шейки матки и предраковых патологических состояний шейки матки. Рак шейки матки является вторым наиболее распространенным видом рака среди женщин, проживающих в наименее развитых регионах: в 2012 году произошло 445 000 новых случаев заболевания в таких странах (84% от всех случаев в мире). В том же 2012 году примерно 270 000 женщин умерли от рака шейки матки,

причем более 85% этих случаев смерти произошло в странах с низким и средним уровнем дохода.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что папилломавирусные поражения шейки матки встречаются у 20-46% женщин, живущих половой жизнью. С такой же частотой удается выявить поражения нижнего отдела полового тракта у сексуально активных мужчин. Важными эпидемиологическими особенностями инфекции являются наличие субклинических форм болезни и длительных инкубационный период (от нескольких месяцев до нескольких лет), что в значительной мере затрудняет ее диагностику и лечение.

Самыми опасными из них являются типы ВПЧ с высоким онкологическим риском – т.е. вирусы, обладающие наибольшей способностью вызывать рак половых органов, в частности рак шейки матки. К таким вирусам относятся ВПЧ (HPV) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51 и 52 типов. Наиболее важными проявлениями ВПЧ у женщин являются остроконечные и плоские кондиломы, дисплазия (предрак) и рак шейки матки. ВПЧ – вторая (после генитального герпеса) по распространенности вирусная инфекция женской половой сферы [2].

Источник папилломавирусной инфекции – больной или вирусоноситель. Папиллома может находиться не только на коже и слизистых органов мочеполовой системы, вирус может циркулировать в моче, сперме и слюне. При наличии активного вируса в слюне передача его может осуществляться бытовым путем (при поцелуе). **«Входные ворота»** инфекции – микротравмы кожи и слизистых (потертости, ссадины или трещины). Инкубационный период при генитальных бородавках обычно варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет, в большинстве случаев инфекция протекает субклинически. Прогрессия инфекции высокого онкогенного риска в кожную дисплазию и рак *in situ* обычно происходит в сроки от 5 до 30 лет и редко в сроки, не превышающие 1 года ВПЧ инфекция гениталий часто бывает многоочаговой и ассоциированной более чем с одним типом вируса папилломы человека, а также с другими возбудителями ИППП В большинстве случаев генитальная ВПЧ инфекция остается нераспознанной. Генитальная инфекция имеет высокую контагиозность и приобретает во время нескольких первых половых контактов; заражение же при однократном половом контакте происходит примерно в 60% случаев.

Локализация: негенитальная (носоглотка, полость рта, придаточные пазухи носа, голосовые связки), органы мочевыводящей системы (уретра, мочеточники, мочевого пузыря, почечные лоханки), гениталии (у женщин: слизистые наружных гениталий, преддверие влагалища, промежность, перианальная область и шейка матки, реже – уретру, лобок, влагалище; у мужчин: головка полового члена, внутренний листок крайней плоти, венечная борозда, уздечка, ствол полового члена, мошонка, кожа паховой области, лобок, промежность, перианальная область) Наружное отверстие уретры у мужчин поражается в 20-24% случаев [3,4].

При иммуносупрессии и сахарном диабете папилломы, как правило, бывают множественными и сливаются между собой. При генитальной ВПЧ инфекции у беременной существует высокий риск инфицирования младенца внутриутробно или в родах. При этом ВПЧ (6, 11 и 16, 18 типов) может персистировать в течение целого ряда лет в клетках слизистой оболочки рта ребенка, и являться причиной ювенильного папилломатоза гортани. Ювенильный папилломатоз гортани может развиваться и при

наличии у матери генитальных бородавок в анамнезе, а также при субклиническом течении у нее генитальной ВПЧ-инфекции. Дети могут быть носителями кожно-слизистых типов вируса даже при отсутствии на момент родов в половом тракте матери. В этой связи следует помнить об учащении обнаружения вируса в половом тракте женщины в период беременности (молочница беременных), когда и происходит инфицирование плода [2,4].

ВПЧ обнаруживают примерно у 70% женщин.

Различные проявления ВПЧ-инфекции встречаются примерно у 50% инфицированных лиц. ВПЧ передается половым и бытовым путями при контакте с кожей и слизистыми оболочками зараженного человека. При наличии остроконечных кондилом вероятность заражения приближается к 100%. Использование презерватива не всегда предотвращает заражение, но уменьшает вероятность проявления инфекции при заражении [7].

Остроконечные кондиломы (или, как их еще называют, генитальные бородавки) – это сосочковидные выросты телесного или розово-красного цвета на коже и слизистых оболочках половых органов. Они могут встречаться как по отдельности (по форме их сравнивают с петушиным гребнем), так и вместе (в этом случае они напоминают морскую капусту).

Чаще всего они располагаются на коже наружных половых органов, вокруг заднего прохода, наружного отверстия мочеиспускательного канала, на слизистой оболочке влагалища и шейки матки. Остроконечные кондиломы характеризуются умеренным онкогенным потенциалом (способностью превращаться в рак) [4, 6].

Тем не менее, их следует удалять не только из косметических соображений, но и для того, чтобы снизить риск развития рака шейки матки и предотвратить заражение партнера(ов). Мелкие остроконечные кондиломы удаляют с помощью лазера, специальных химических веществ (“прижигание”), жидкого азота (криодеструкция) или слабого электрического тока (диатермокоагуляция).

Плоские кондиломы отличаются от остроконечных формой (они не выступают над поверхностью слизистой оболочки) и гораздо более высоким онкогенным потенциалом. Поэтому при любых плоских кондиломах показаны кольпоскопия и биопсия (исследования кусочка ткани под микроскопом). Чаще всего плоские кондиломы находят на слизистой оболочке шейки матки и влагалища. Если на биопсии дисплазии не обнаружено, удаляют только небольшой участок ткани, окружающий кондилому. При обнаружении дисплазии удаляют больший участок ткани [5].

Дисплазия – это нарушение нормального строения ткани, при котором увеличивается вероятность развития рака. Различают 3 степени дисплазии. При 1-ой степени возможно наблюдение за участком дисплазии, при 2-ой и 3-ей степени участок дисплазии удаляют хирургическим путем.

Рак шейки матки – тяжелое заболевание, с трудом поддающееся лечению. Это одна из наиболее часто встречающихся опухолей женских половых органов. Наиболее часто рак шейки матки обнаруживают в возрасте 48-55 лет, но рак может развиваться и у молодых (особенно курящих) девушек. Лечение рака шейки матки может проводить только онколог [7].

Для обнаружения ВПЧ используют специальные ВПЧ-тесты. Наиболее распространенным является ПЦР-анализ, который позволяет не только выявить ВПЧ, но и

уточнить его тип. Однако для оценки вирусной нагрузки лучше использовать количественный ВПЧ-тест. Этот метод позволяет определить ту критическую концентрацию вируса, которая напрямую связана с риском озлокачествления. Такой анализ также позволяет оценить эффективность проводимого лечения, так как не всегда удается полностью избавиться от вируса, однако лечение позволяет снизить его активность [4,7].

Проявления ВПЧ инфекции можно обнаружить во время осмотра наружных половых органов и шейки матки. Во время осмотра врач берет мазки для проведения ВПЧ-теста, а также мазок на онкоцитологию с поверхности шейки матки, который позволяет оценить покрывающие ее клетки. При обнаружении ВПЧ обязательным является проведение кольпоскопии – осмотра шейки матки под многократным увеличением с использованием специальных тестов для исключения скрытой патологии шейки матки. При необходимости дополнительно выполняют биопсию шейки матки – взятие небольшого кусочка ткани шейки матки для гистологического исследования.

В настоящее время не существует ни одного противовирусного препарата, который вызывал бы исчезновение вируса папилломы человека из организма. Различные интерфероны (реаферон, циклоферон и другие) и интерфероногены (полудан, продигиозан и другие) могут уменьшать уже существующие кондиломы, но не снижают частоту образования новых. Поэтому основным способом лечения проявлений папилломовирусной инфекции остается удаление кондилом химическим или хирургическим методами. Используются сочетание деструктивных методов лечения (диатермоэлектрокоагуляция, радиоволновая коагуляция или химическое разрушение кондилом) с применением противовирусных препаратов, воздействующих также на иммунный статус [5].

Очень важно не допускать прогрессирование заболевания с развитием обширного обсеменения наружных и внутренних половых органов. Важно также предотвратить появление дисплазий различной степени.

До 82% женщин заражаются ВПЧ уже через 2 года после начала половой жизни. Даже при одном партнере 20% женщин являются зараженными вирусом. После начала половой жизни женщина должна проходить ежегодные гинекологические осмотры, включающие мазки на онкоцитологию и ВПЧ-тесты. Одна из последних разработок — вакцина для профилактики инфекции, вызванной ВПЧ, что должно, по мнению ученых, предотвращать и возникновение рака шейки матки [7].

Разработка разных видов вакцин против ВПЧ началась в начале 80-х гг. Первоначальные данные послужили базой для проведения крупных клинических испытаний у женщин различных возрастных групп, а также у детей. За прошедшее время отмечены значительные успехи в усовершенствовании вакцин, получены доказательства их эффективности и безопасности. В настоящее время разработано три вида вакцин.

Вакцинация обеспечивает для неинфицированных ранее женщин серьезную защиту от некоторых типов папилломавируса высокого онкогенного риска. Эти вирусы, как правило, всегда находят в организме пациенток с раком шейки матки и половыми бородавками. Поэтому вакцинацию от папилломавируса нередко называют «прививкой от рака шейки матки».

Вакцина вводится в плечо три раза в течение полугода. Наиболее целесообразным считается вакцинировать девочек, девушек и молодых женщин до 26 лет.

Прививку делают либо до первого интимного контакта, либо в самом начале сексуальной жизни.

Особых ограничений для этой прививки нет. Необходимо соблюдать только общие правила, которые учитывают при любой вакцинации. Непосредственно перед прививкой проводится осмотр врача. У пациентки не должно быть серьезных хронических заболеваний и непереносимости компонентов вакцины. Опыт показывает, что прививка от папилломавируса обычно хорошо переносится и редко вызывает побочные эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baseman J.G. and Koutsky L.A. 2005. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, 32(1): 16-24.
2. de Villiers E.M., Fauquet C, Broker TR, Bernard HU., and zur Hausen H. 2004. Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324(1): 17-27. Есть англ. резюме.
3. Wu R. Sun S., Steinberg B.M. 2003. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium. *Molecular Medicine*, 9(3/4), 77-84.
4. Коротяев А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология, СПб.: СпецЛит, 2002.
5. Левин Д. В. «Инфекции, передаваемые половым путем», № 4, 2004, Лечение инфекции ВПЧ: настоящее и будущее (обзор зарубежной литературы)
6. М.Д.Иващенко, М.Ю.Серебряков, М.С.Тищенко. «Препараты аллоферона в лечении папилломавирусных инфекций» Авторы:
7. Мальцева Л. И., Фаррахова Л. Н., Кучеров В. А., Стовбун С. В., Сафронов Д. Ю. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия. Генитальные кондиломы у женщин: факты и противоречия. Российский вестник акушера-гинеколога - 2012. - № 2. - С. 78-

РЕЗЮМЕ

Злокачественные новообразования относятся к числу одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. Вирус папилломы человека (ВПЧ), папилломавирусная инфекция (ПВИ) занимают особое место среди сексуально-трансмиссивных заболеваний. По данным ВОЗ (1999), за последнее десятилетие количество инфицированных в мире возросло более чем в 10 раз [1].

ҲУЛОСА

Ёмон сифатли ўсмалар энг долзарб тиббий ва ижтимоий муаммолардан бири ҳисобланади. Эпидемиологик тадқиқотларда папиллома-вирусли инфекцияларнинг (ПВИ) жинсий йўл орқали ўтувчи бошқа инфекцияларга хос бўлган юқори канцероген хавфга эга ИПВ билан боғлиқ белгилари аниқланган. Тадқиқот натижаларини умумлаштириш HPV-инфекциянинг аҳоли орасида юқори тарқалганлиги тўғрисида далолат беради [1].

SUMMARY

Human papillomavirus (HPV) infection, human papillomavirus infection (PVI) occupy a special place among the sexually transmissible diseases. Information from WHO (1999), over the past decade the number of infected people in the world increased by more than 10 times [1].

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ БОЛЕЗНИ
ГИРШПРУНГА У ВЗРОСЛЫХ.****Наврззов С.Н., Мирзахмедов М.М., Наврззов Б.С.
Ташкентская Медицинская Академия.****Ключевые слова:** гипоганглиоз, аганглиоз, мегаколон.

Болезнь Гиршпрунга (БГ) – это является одной из распространенных аномалий развития толстой кишки. Точных данных о распространенности болезни Гиршпрунга в мире не существует. На протяжении десятилетий она колеблется от 1:30000 до 1:2000 от общего числа новорожденных, а соотношение мужчин и женщин с болезнью Гиршпрунга составляет 4:1 [1,3]. Согласно данным эпидемиологических исследований, проводившихся в различных странах мира, можно подсчитать, что частота встречаемости болезни Гиршпрунга составляет приблизительно 1 случай на 1500-7000 новорожденных[2,5].

Малочисленность клинических наблюдений стала препятствием к изучению особенностей клинического течения болезни Гиршпрунга у взрослых, ее зависимости от морфологических изменений стенки толстой кишки и разработки единой тактики лечения аномалии в зависимости от распространенности мегаколона и характера осложнений. Все эти проблемы требуют проведения дальнейших исследований, направленных на изучение особенностей строения интрамуральной нервной системы дистальных отделов толстой кишки у взрослых, выявления взаимосвязи клинических проявлений аномалии и степени структурных изменений стенки толстой кишки, а также решения тактических задач в лечении данного заболевания.

До настоящего времени нет также специального направления, посвященного медицинской и социальной реабилитации взрослых больных, родившихся с болезнью Гиршпрунга, и ясного представления об этом заболевании на уровне первичного звена здравоохранения. Продолжают вызывать споры вопросы предоперационной подготовки и оперативной тактики при болезни Гиршпрунга. Нет единства в выборе метода радикальной коррекции порока в зависимости от стадии клинического течения, анатомической формы и возраста больного [5,6]. Таким образом, под термином «болезнь Гиршпрунга» объединены все пороки развития интрамуральной нервной системы толстой кишки, клинические проявления и методы лечения которых практически идентичны. Особенности течения заболевания, его зависимость от морфологических изменений стенки толстой кишки, диагностика и лечебная тактика, частые осложнения и функциональные нарушения в послеоперационном периоде у взрослых пациентов требуют дальнейшего изучения.

Цель: оптимизировать методы диагностики и улучшить результаты хирургического лечения болезни Гиршпрунга у взрослых с применением операции брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением функционирующих отделов ободочной кишки в анальный канал.

Материал и методы. Под наблюдением находились 82 пациента с болезнью Гиршпрунга старше 15 лет, получавших стационарное лечение в НЦ колопроктологии МЗ РУз в 1993-2017 гг., из них 58 (70,7%) мужчин и 24 (29,3%) женщины. В возрасте 15-19 лет был 21 (25,6%) больной, 20-24 лет – 32 (39%), 25-29 лет – 16 (19,5%), 30 лет и старше – 5 (15,9%). Диагностика БГ основывается на клинической картине и данных обследования.

В НЦ колопроктологии МЗ РУз разработана схема обследования и алгоритм диагностики позволяющие дифференцировать болезнь Гиршпрунга от других видов мегаколона. По виду оперативного пособия пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (основную) включены 28 (34,1%) больных, которым была выполнена брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением проксимальных участков толстой кишки в анальный канал. Во вторую (контрольную) группу включены 54 (65,9%) пациента, которые были подвергнуты операции Дюамеля в модификации. 12 больным, в том числе 2 основной и 10 контрольной группы, хирургическое лечение проводилось в два этапа.

По результатам ирригографии, наданальная форма выявлена 72 (87,8%), ректальная форма 10 (12,2%) болезни Гиршпрунга среди наблюдаемых больных.

Во время УЗИ обследования у 4 (4,9%) больных обнаружено отсутствие матки и ее придатков, инфантилизм I-II степени, у 2 (2,4%) – удвоение матки и аплазия левой почки. При ректороманоскопии сужение, которое начиналось за анальным каналом и продолжалось на расстоянии 4-18 см, выявлено у 40 (74%) обследованных. У 14 (26%) больных сужение начиналось от анального канала и переходило в расширение проксимальной части прямой кишки.

У взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга не отмечается грубых отклонений от нормы в анализах крови. Для выявления изменений на гемограммах и в биохимических анализах нами проведен сравнительный анализ крови у больных двух групп. Полученные результаты сравнивались с показателями контрольной группы в различных сроках (при поступлении, до и после операции). Показатели анализов крови основной групп (гемограмма и биохимический) практически не отличались от контрольной.

Морфологические исследования сыграли решающую роль в установлении патогенеза болезни Гиршпрунга. Эти исследования показали, что решающим фактором в патогенезе этой патологии является отсутствие ганглионарных клеток в обоих нервных сплетениях стенки кишечника – Мейснера и Ауэрбаха. Это сочетается с гипертрофией немиелинизированных нервных волокон, как адренергических, так и неадренергических, что особенно важно в нарушении иннервации мышечной оболочки и мышечного слоя слизистой оболочки. Помимо этого, указанные нарушения могут приводить и к фибромускулярной дисплазии артерий, как в зонах аганглиоза, так и в промежуточных зонах.

Хорошо известно, что болезнь Гиршпрунга проявляется уже на первом году жизни. Именно в этот период, как правило, проводится хирургическое вмешательство для коррекции изменений толстой и прямой кишки.

Не решённой проблемой является: а) Почему выраженные клинические проявления этой патологии выявляются у взрослых? б) Каков морфологический субстрат этих поздних проявлений? в) За счёт чего происходит частичная компенсация клинических проявлений болезни Гиршпрунга до взрослого возраста?

Значительные достижения в изучении болезни Гиршпрунга обусловлены внедрением метода морфологического исследования полнослойных биоптатов сегментов стенки толстой кишки, описанного Свенсон (Swenson). Эта методика до сих пор не утратила своего значения в диагностике. Она может объяснить структурные особенности проявления этой патологии у взрослых. Имеются единичные данные о том, что гиперплазия нервов мышечной оболочки и мышечного слоя слизистой оболочки, а также

гиперплазия эндокринных клеток крипт толстой и, отчасти, прямой кишки может играть компенсаторную функцию при аганглиозе и гипоганглиозе. В этой связи исследования прямой кишки по Свенсону, с особым вниманием на состоянии нервных волок и эндокринных клеток в купе с морфометрическими исследованиями стенки прямой кишки, поможет дать ответ на поставленные выше вопросы. Таких больных в нашем исследовании оказалось 50 (61%) из 82 пациентов. При гистологическом исследовании биоптата оценивали структуру мышечно-кишечного и подслизистого сплетений, состояние слизистой оболочки, выраженность склероза подслизистого слоя и состояние мышечных слоев прямой кишки и нервных волокон. По результатам исследования биопсийного материала аганглиоз диагностирован у 3 (6%), гипоганглиоз – у 47 (94%) больных.

При гипоганглиозе отдельные мелкие ганглии определяются в межмышечном нервном сплетении на фоне пролиферацией глии (рис.1).

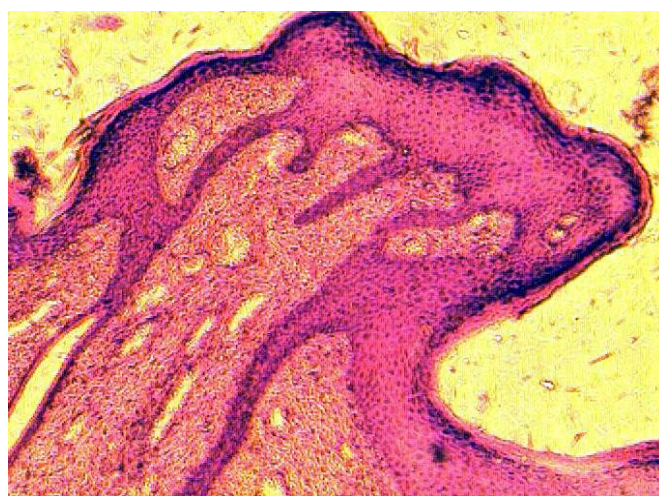


Рис 1. Микрофотограмма больного Д., 26 лет, и/б №9490. Нижний отдел прямой кишки, многослойный плоский эпителий, отсутствие ганглиев во всех слоях. Г-Э 10x10.

В нижних отделах прямой кишки, особенно, где призматический кишечный эпителий переходит в эпидермальный, чаще отмечается аганглиоз (рис. 2).

Морфометрические исследования показали, что слизистая оболочка увеличивается почти в два раза, подслизистый слой более чем в 1,5 раз почти в два раза утолщается мышечный слой. Следующим критерием оценки удаленных фрагментов было исследование толщины мышечных слоев кишечной стенки. Следует отметить, что ни в одном случае толщина кишечной стенки не соответствовала норме.

В нашем исследовании склеротические изменения отмечались на протяжении всей длины удаленных препаратов, у проксимальной границы резекции внешние параметры кишки приближались к норме.

Выявленные морфологические изменения позволили определить звенья патогенетического механизма болезни Гиршпрунга у взрослых: гипоганглиоз в дистальном отделе толстой кишки, вызывающий нарушение кишечной проходимости; появление компенсаторной гипертрофии проксимальных отделов с постепенным развитием склероза кишечной стенки; возникновение хронического стаза кишечного содержимого с воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки кишки; формирование каловых камней с атрофией слизистой и возникновением стеркоральных

язв. Степень выраженности перечисленных патологических звеньев определяет клиническую картину заболевания и лечебную тактику при данной аномалии. Проведенные исследования позволили ответить на некоторые нерешённые вопросы болезни Гиршпрунга у взрослых.

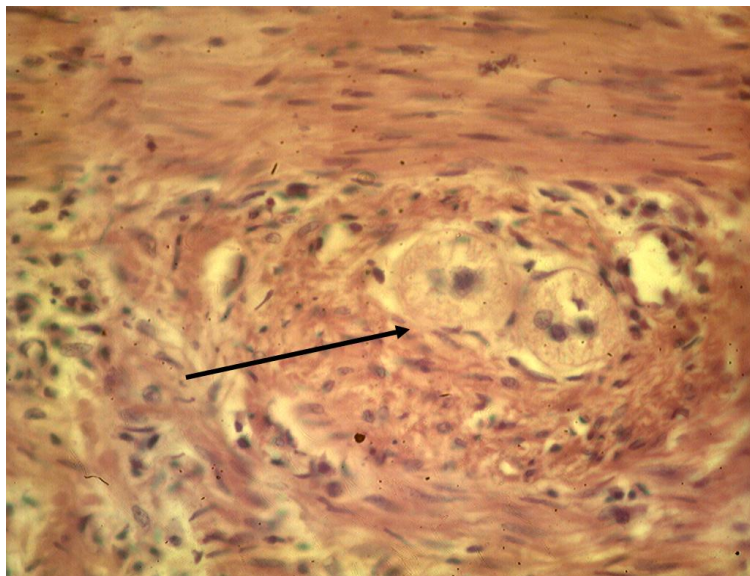


Рис. 2. Микрофотограмма стенки прямой кишки больной Ф., 21 лет, и/б №12496. В межмышечном нервном сплетении определяются отдельные мелкие ганглии с пролиферацией глии (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 15х40.

Поздние выраженные клинические проявления обусловлены тем, что взрослых доминирует гиперганглиоз в противоположность аганглиозу. Гипертрофия нервных волокон, увеличение числа эндокринных клеток крипт, а также гипертрофия мышечных структур обеспечивают, в определённой мере, компенсацию нарушенных функций толстой и прямой кишки, характерных для болезни Гиршпрунга у взрослых.

Известно, что в сложных проявлениях компенсаторных процессов организма, при различных видах патологии, стадия компенсации, рано или поздно, сменяется стадией декомпенсации. Видимо из-за некоторых структурных особенностей болезни Гиршпрунга стадия декомпенсации наступает во взрослом периоде жизни.

Результаты. Хирургическая тактика, предоперационная подготовка, выбор доступа и объем оперативного вмешательства при болезни Гиршпрунга у взрослых до конца не разработаны. Специфика заболеваний толстой кишки и аноректальной области с содержанием разнообразной патогенной и условно-патогенной микрофлоры объясняет быстрое развитие гнойно-воспалительного процесса и часто определяет исход заболевания.

Подготовка к хирургическому лечению больных с болезнью Гиршпрунга ставит перед врачом ряд сложных задач, связанных как с наличием длительно существующих в просвете кишки каловых камней, вызывающих пролежни, неэффективностью слабительных средств, так и с выраженной каловой интоксикацией организма больного. Особое внимание мы уделяли подготовке и очищению кишечника, так как иногда от этого зависит успех операции.

По нашему мнению, для каждого взрослого пациента с болезнью Гиршпрунга должна выбираться индивидуальная тактика в зависимости от времени подготовки к радикальной операции, длительности послеоперационного периода, продолжительности и степени послеоперационной реабилитации.

В радикальном оперативном лечении болезни Гиршпрунга используются операции Свенсона, Дюамеля, Соаве, Ребейна и др. в различных модификациях. Однако ни один из этих методов не может гарантировать гладкого послеоперационного течения и выздоровления.

С целью улучшения результатов лечения болезни Гиршпрунга нами проведен анализ причин неудовлетворительных результатов традиционных методов хирургического вмешательства.

Учитывая неудовлетворительные отдаленные функциональные результаты лечения в контрольной группе пациентов (несостоятельность культи прямой кишки – у 3 (5,5%) больных, некроз и ретракция низведенной кишки – у 5 (9,2%), абсцесс полости малого таза – у 3 (5,5%), перитонит – у 2 (3,7%)), с 2002 г. на основе вышеприведенных литературных данных, собственного клинического опыта и результатам нейроморфологических исследований макропрепаратов толстой кишки был предложен и внедрен новый модифицированный способ хирургического лечения – брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением функционирующих проксимальных отделов толстой кишки (патент от Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан № IAP 05140 от 17.12.2015 г.).

Мы разработали модифицированный способ хирургического лечения при болезни Гиршпрунга у взрослых. Отличие предложенного нами способа заключается в том, что мы рекомендуем производить мобилизацию ближе к задней стенке прямой кишки, чтобы не повредить крестцовые вены, а также для уменьшения образования полости малого таза, травматизации нервных стволов, идущих к малому тазу. После этого низводим проксимальный участок ободочной кишки в анальный канал с избытком длиной 4-5 см (его мы отсекаем через 14 дней после операции). После низведения дренируем пресакральную область (сзади низведенной кишки) с помощью разработанной в нашей клинике специальной дренажной трубки для проведения лаважа (промывания озонированной жидкостью) и тщательно восстанавливаем целостность тазовой брюшины, так как это предупреждает распространение гнойно-воспалительного процесса, а также предотвращает попадание промывной жидкости в брюшную полость при орошении. (приоритетная справка Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан № IAP 20140230 от 03.06.2014 г.).

Одноэтапное хирургическое лечение было проведено у 70 (85,3%) взрослых пациентов с болезнью Гиршпрунга: 26 (37,2%) из них выполнена БАР прямой кишки с низведением проксимальных отделов толстой кишки в анальный канал с наложением колоанального анастомоза (1-я группа, основная); 44 (62,8%) – операция Дюамеля в модификации (2-я группа, контрольная).

При неэффективности предоперационной подготовки, прогрессирующей декомпенсации толстой кишки с признаками кишечной непроходимости, распространенном расширении толстой кишки, наличии калового камня в прямой и ободочной кишке, неудовлетворительной подготовке к операции на толстой кишке, при ухудшении общего состояния больного, вызванном хронической интоксикацией и

нарушением метаболизма проводили многоэтапное хирургическое лечение. Многоэтапному хирургическому лечению были подвергнуты 12 (14,6%) больных (2 основной и 10 контрольной группы). Оно позволило не только улучшить общее состояние больных, ликвидировать кишечную непроходимость, но и сохранить часть ободочной кишки при выполнении основного этапа операции. Сроки выполнения второго этапа хирургического лечения составляли 6-18 месяцев и зависели, главным образом, от общего состояния пациента, наличия или отсутствия воспалительных изменений в культе прямой кишки, состояния проксимальных отделов толстой кишки, что диктовало необходимость многоэтапного лечения. Ближайшие результаты хирургического лечения взрослых больных с болезнью Гиршпрунга оценивали во время их пребывания в клинике после оперативного лечения. Послеоперационные осложнения отмечались у 18 (22%) больных (4 -из основной и 14 - контрольной группы). Поздние послеоперационные осложнения после БАР прямой кишки наблюдались у 8 (9,8%) пациентов; у 2 (25%) из них была частичная стриктура низведенной кишки. После операции Дюамеля в модификации осложнения в виде стриктуры колоректального анастомоза развились у 6 (75%) пациентов.

В своей работе мы сравнивали эффективность традиционного подхода к лечению болезни Гиршпрунга – операции Дюамеля (контрольная группа) и брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением (основная группа). Оказалось, что хирургическое лечение, выполненное больным основной группы, обладает рядом преимуществ перед операцией Дюамеля в модификации. Так, у больных основной группы длительность оперативного вмешательства и сроки пребывания в стационаре были соответственно в 1,2 и 1,8 раза меньше, а перистальтика нормализовалась в 1,7 раза быстрее, чем у пациентов контрольной группы.

Анализ функциональных результатов операций по дополнительным критериям выявил лучшие результаты в основной группе; у этих больных позитивная динамика ближайших и отдаленных результатов была более выраженной. Так, в основной группе через год после хирургического лечения число больных с дифференцированным позывом к дефекации было в 1,4 раза больше, чем в контрольной группе.

Изучение отдаленных функциональных результатов у больных обеих групп осуществлялось путем анкетирования, сфинктерометрии и аноректальной манометрии в сроки 3, 6 и 12 месяцев после операции. В основной группе (после операции БАР прямой кишки) через 12 месяцев число пациентов с неудовлетворительными результатами уменьшилось с 7,7 до 4,5%. В то же время количество хороших (69,2%) и удовлетворительных (23,1%) результатов увеличилось с 23,1 до 85%. Экономический эффект для больного, помимо выздоровления, можно определить и в денежном выражении. Уменьшение сроков пребывания больного в стационаре на 4 дня в 1,4 раза удешевляет его лечение.

Таким образом, при установленном диагнозе при болезни Гиршпрунга наиболее эффективным способом хирургического лечения является брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением функционирующих проксимальных отделов толстой кишки в анальный канал с удалением гипо- или аганглионарного участка и расширенных нефункционирующих декомпенсированных отделов ободочной кишки.

Выводы.

1. Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением функционирующих проксимальных отделов толстой кишки в анальный канал упрощает технику операции по сравнению с методом Дюамеля и устраняет зону гипо- или аганглиоза.

2. Выраженные клинические проявления обусловлены тем, что взрослых доминирует гиперганглиоз в противоположность аганглиозу. Гипертрофия нервных волокон, увеличение числа эндокринных клеток крипт, а также гипертрофия мышечных структур обеспечивают, в определенной мере, компенсацию нарушенных функций толстой и прямой кишки, характерных для болезни Гиршпрунга у взрослых. Известно, что в сложных проявлениях компенсаторных процессов организма, при различных видах патологии, стадия компенсации, рано или поздно, сменяется стадией декомпенсации.

3. Разработанная модификация брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением позволяет существенно улучшить исходы лечения болезни Гиршпрунга у взрослых: хорошие функциональные результаты получены в 85%, удовлетворительные – в 11%. При распространенном мегаколоне количество положительных результатов уменьшалось в 1,4 раза. Экономический эффект от внедрения предложенного метода операции выражается уменьшением сроков пребывания больного в клинике на 4 дня, что в 1,4 раза удешевляет стоимость лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акилов Х.А., Саидов Ф.Х., Ходжимухамедова Н.А. Проблемы и лечение хронических запоров у детей // Хирургия Узбекистана. – 2013. – №3. – С. 8.
2. Алиев М.М., Нарбаев Т.Т. Особенности выбора метода операции при болезни Гиршпрунга у детей // Хирургия Узбекистана. – 2006. – №3. – С.
3. Ачкасов С.И. Аномалии развития и положения толстой кишки. Клиника, диагностика, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 294 с.
4. Бирюков О.М. Клинико-морфологическая характеристика болезни Гиршпрунга у взрослых: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 191 с.
5. Воробей А.В. и др. Диагностика и лечение болезни Гиршпрунга у взрослых: Практик. руководство. – Минск: БелМАПО, 2013. – 215 с.
6. Воробьев Г.И. Ачкасов С.И. Болезнь Гиршпрунга у взрослых: Практик. руководство. – М.: Литтерра, 2009. – 256 с.

SUMMARY

THE DIAGNOSTICS And MEDICAL TACTICS AT HIRSHSPRUN'S DISEASE IN ADULTS.

S.N. Navruzov., M.M. Mirzahmedov., B.S. Navruzov.

In Republican Scientific Centre Coloproctology were a studied results of the diagnostics and treatments 82 sick BG at age from 15 before and senior years.

The developed modification of the peritoneal-anal resection of the rectum with pulling through improves results of treatment of the patients with Hirschsprung's disease and allows to achieve good (85 %) and satisfactory (11 %) results.

Performance of peritoneal-anal resection of the rectum with voiding functioning proximal parts of the large intestine division in anal channel simplifies the technology to operations in contrast with method Duhamel and avoids the area hipo- or agangliozis. The Remote functional results of the treatment (through 12 - 24 months) turned out to be greatly better in the main group in contrast with

operation Duhamel: observations incontinence on scale Wexner was in 3,3 times less (7,7% and 25, 7% accordingly).

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ВЗРОСЛЫХ

С.Н. Наврузов., М.М. Мирзахмедов., Б.С. Наврузов

В НЦ колопроктологии МЗ РУз г. Ташкента были изучены результаты диагностики и лечения 82 больных БГ в возрасте от 15 и старше лет.

Разработанная модификация брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением позволяет существенно улучшить исходы лечения болезни Гиршпрунга у взрослых: хорошие функциональные результаты получены в 85%, удовлетворительные – в 11% .

Брюшно-анальная резекция прямой кишки с низведением функционирующих проксимальных отделов толстой кишки в анальный канал упрощает технику операции по сравнению с методом Дюамеля и устраняет зону гипо- или аганглиоза. Отдаленные функциональные результаты лечения (через 12 – 24 месяцев) оказались существенно лучше в основной группе по сравнению с операцией Дюамеля: наблюдений инконтиненции по шкале Wexner было в 3,3 раза меньше (7,7% и 25, 7% соответственно).

ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ УДАРНО- ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ ПРИ КАМНЯХ МОЧЕТОЧНИКА У ДЕТЕЙ

Наджимитдинов Я.С., Джуманиязов Ж.С.

Республиканский специализированный центр урологии

Ключевые слова: экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия, мочекаменная болезнь (МКБ), пиелонефрит

Введение. Частота выявляемости мочекаменной болезни во многих странах составляет от 1% до 5%, из них до 17% пациентов -дети [7]. В настоящее время экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) считается методом выбора при лечении детей с камнями верхнего отдела мочевого тракта, который позволяет с высокой степенью эффективности избавить больных от конкрементов и характеризуется низкой частотой осложнений [2]. При определении показаний для ЭУВЛ у взрослых руководствуются размерами и типом строения камня, принимая во внимание возможность наличия инфекции мочевого тракта. Тем не менее, подобной четкой концепции показаний для выполнения ЭУВЛ у детей до сих пор не существует. Более того, хотя дистанционная литотрипсия является неинвазивным и относительно безопасным методом позволяющим применить его у детей, нельзя игнорировать вероятность возникновения осложнений, которые могут угрожать жизни пациента и потребовать дополнительных вмешательств. Крайне важно, выявить неблагоприятные факторы, каковыми является пиурия и бактериурия, влияющие на частоту осложнений. Цель нашего исследования: изучить влияние инфекции мочевого тракта (ИМТ) на вероятность обострения пиелонефрита после применения ЭУВЛ у детей с камнями мочеоточника.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии выполненной у 98 детей с камнями мочеочника, за период с января 2013 по декабрь 2016 года. Средний возраст пациентов составил $9,8 \pm 3,4$ года (от 5 до 16 лет). Перед литотрипсией всем больным выполнена ультрасонография мочевого тракта, обзорная и внутривенная урография и, при необходимости, компьютерная томография. Клинико-биохимические исследования включали анализ мочи (определяли количество форменных элементов крови в одном мл, наличие бактерий в осадке), также определяли уровень мочевого кислоты и креатинина в сыворотке крови. При выявлении пиурии и бактериурии выполняли бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Вмешательство выполняли используя литотриптор фирмы «Direx»(Израиль), на котором фрагментация камней происходит с помощью электрогидравлической ударной волны, применяя детский рефлектор. Все больные в зависимости от результатов анализа мочи были разделены на две группы. В первую (контрольную) группу включены дети ($n=57$) без клинических проявлений инфекции мочевого тракта и отсутствием роста микроорганизмов в моче. Пациенты, у которых были эпизоды обострения хронического пиелонефрита и идентифицирована флора по данным бактериологического исследования мочи вошли во вторую группу ($n=41$). Следует указать, что перед оперативным вмешательством всем больным была проведена антибактериальная терапия, в соответствии с результатами бактериологического исследования мочи, и повторным подсчетом числа лейкоцитов и бактериологическим исследованием через 48 часов после начала лечения. ЭУВЛ выполняли при кратном снижении количества лейкоцитов в моче, отсутствии роста микроорганизмов и после внутримышечного введения антибиотика за один час до вмешательства.

Результаты. Средние размеры камней в первой и во второй группах были приблизительно одинаковые ($1,4 \pm 0,4$ см и $1,3 \pm 0,5$ см соответственно, $p > 0,05$). Количество ударных волн потребовавшихся для эффективного фрагментирования камней, также статистически не различалось (в первой группе- $1200,0 \pm 10,8$, во второй $1200, \pm 10,8$, $p > 0,05$).

Среднее число лейкоцитов в одном мл самостоятельно выделенной до ЭУВЛ мочи было больше у пациентов второй группы, чем у детей первой группы, соответственно $46818 \pm 29020,76$ (диапазон от 8000 до 100 000 в одном мл) и $18 873,5 \pm 4613,2$ (диапазон от 2000 до 50 000 в одном мл) ($p > 0,01$). Бактерии в осадке мочи выявили у всех больных второй группы и в 7 (12,2%) случаях они были обнаружены у детей первой группы. Однако эти больные остались в первой группе, так как культуральное исследование мочи показало отрицательный результат. При бактериологическом исследовании мочи пациентов второй группы, во всех случаях, наблюдали рост микрофлоры, чаще всего это была *Escherichia Coli*, обнаруженная у 32 (78%) пациентов. *Klebsiella pneumoniae* идентифицирована в 7 случаях и у двух детей обнаружен рост *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia Coli*. Чувствительность всех микроорганизмов при исследовании с использованием антибактериальных дисков, за редким исключением, имела ко многим антибактериальным препаратам.

После проведенного сеанса ЭУВЛ, у больных первой группы, гипертермия более 38°C обусловленная обострением ИМТ наблюдали у трех (5,2%) из 57 детей. При исследовании мочи оказалась, что число лейкоцитов, в среднем, увеличилось от

исходного в два раза и в осадке обнаружены бактерии. Этим больным выполнено повторное бактериологическое исследование мочи, выявившее рост микроорганизмов у двух больных (в обоих случаях *Escherichia Coli*). После усиления антибактериальной терапии температура тела нормализовалась в течение 24 часов, пиурия значительно уменьшилась. Заметим, что у пациентов, у которых не было гипертермии после ЭУВЛ, не обнаружены камни и их фрагменты в просвете мочеточника, тогда как наблюдали обострение хронического пиелонефрита у детей с наличием суправезикальной обструкции вследствие каменной дорожки. Однако, в последующем, фрагменты камней у этих больных отошли «самопроизвольно» на фоне проводимой терапии. Во второй группе в 12 (29,2%) случаях, после литотрипсии, наблюдали повышение температуры тела более 38°C. Количество лейкоцитов в моче у этих больных увеличилось в среднем почти в два раза и во всех случаях обнаружены бактерии в осадке. Более того у 8 (66,6%) из 12 пациентов вновь наблюдали рост микрофлоры в моче, причем идентичной той что была обнаружена до малоинвазивного вмешательства. Всем этим больным была усилена антибактериальная терапия и в 9 (21,9%) случаях удалось ликвидировать обострение ИМТ. Однако, у трех (7,3%) больных антибактериальной терапии оказалась неэффективной (гипертермия продолжалась более 36 часов), были обнаружены критерии синдрома острого системного воспалительного ответа и по данным внутривенной урографии выявлено угнетение функции почки, и им была установлена чрескожно нефростома на пораженной стороне. Отмечено, что у этих больных после литотрипсии сформировалась каменная дорожка в нижнем отделе мочеточника. Тем не менее, в последующем, после декомпрессии почки и ликвидации инфекции (воспаления мочевого тракта) фрагменты камней отошли «самопроизвольно» и больные были избавлены от дренажей. Гипертермии у больных без резидуальных камней даже при наличии ИМТ не было, тогда, как у всех больных с обострением пиелонефрита выявлены фрагменты камней в просвете мочеточника.

В целях оценки влияния наличия бактерий в моче на вероятность возникновения гипертермии после ЭУВЛ, был вычислен показатель отношения шансов (OR). Оказалось, что вероятность гипертермии, разница статистически значимая, почти в два раза больше у больных с идентифицированной микрофлорой по сравнению к пациентам, у которых получен «отрицательный» результат культурального исследования мочи (OR=0,1; 95%CI от 1,2 до 1,4; $p<0,05$). Показатель OR также был вычислен по отношению к числу лейкоцитов в одном мл мочи, однако выявить статистически значимую вероятность возникновения гипертермии после ЭУВЛ при наличии пиурии не удалось.

Обсуждение. Несмотря на то, что в современной урологии ЭУВЛ является методом выбора при лечении детей с мочекаменной болезнью и специалисты пришли к единому мнению, что данный метод эффективен и вполне безопасен, позволяет избавить больных от камней мочеточника, однако при выполнении литотрипсии возможны осложнения. Обострение хронического пиелонефрита является наиболее частым осложнением в послеоперационном периоде и может быть причиной сепсиса с последующим неблагоприятным исходом применения ЭУВЛ [8]. По данным различных исследований обострение ИМТ, осложненной сепсисом наблюдают до 4,5% случаев, при наличии бактериурии выявленной перед вмешательством [2, 8]. Однако, сегодня, нет единого мнения следует ли проводить антибактериальную терапию у больных, которым предполагается выполнить ЭУВЛ при камнях верхнего отдела мочевого тракта. Эксперты АУА (Американская ассоциация урологов) настаивают на проведении

антибактериальной терапии перед вмешательством у больных с пиурией, даже при отсутствии бактериурии, для профилактики возможных осложнений, тогда как специалисты ЕАУ (Европейской ассоциации урологов) рекомендуют использовать однократное введение антибиотика непосредственно перед литотрипсией.

[Kattan S.](#) и соавт. провели очень важное исследование [6]. Они осуществили бактериологические посевы мочи и крови после ЭУВЛ у больных с неинфекционными камнями. Бактериемия была выявлена в 7,7% случаев непосредственно сразу после вмешательства, но не была обнаружена уже спустя один час после литотрипсии. Ни в одном случае не было бактериурии и гипертермии после вмешательства. Учитывая полученные результаты авторы не рекомендуют применение антибиотиков с профилактической целью перед ЭУВЛ. По нашим данным, несмотря на стерильную мочу гипертермия была в 5,2% случаев после вмешательства и только усиление антибактериальной терапии позволило нормализовать температуру тела ребенка.

Honey R.J. и соавт. применив ЭУВЛ в лечении 389 больных с камнями суправезикального отдела мочевого тракта обнаружили, обострение инфекции мочевыводящих путей только в одном (0,3%) случае [4]. При этом признаки уросепсиса не выявлены ни у одного больного, несмотря на то, что перед вмешательством бактериурия была обнаружена в 11 (2,8%) случаях. Из 389 больных только восьми (2,1%) пациентам введен антибиотик с профилактической целью. Исходя из полученных результатов, авторы ставят под сомнение необходимость обязательного введения больным антибиотика с профилактической целью перед выполнением ЭУВЛ. Мы сепсис наблюдали у трех (7,3%) детей с бактериурией, развившейся несмотря на проведенную антибактериальную терапию перед ЭУВЛ, более того продолженное лечение оказалось не эффективным и потребовалось выполнить декомпрессию суправезикального отдела мочевого тракта. Следует уточнить, что обострение ИМТ у этих больных произошло при наличии не ликвидированной суправезикальной обструкции (каменная дорожка).

Результаты исследований Charton M. и соавт. показали, что при наличии бактерий в моче частота обострения ИМТ после ЭУВЛ выше по сравнению с больными без бактериурии [3]. Более того, даже при применении антибиотиков в течение четырех дней перед вмешательством, при наличии пиурии и бактериурии обострение ИМТ было в 21,3% случаях. Поэтому авторы считали, что использование антибиотиков перед ЭУВЛ позволяет обеспечить эффективную профилактику обострения инфекций мочевого тракта и способствует предупреждению сепсиса. Мы проводим лечение больных используя антибиотики при наличии идентифицированного микроорганизма, и литотрипсию выполняем после полного исчезновения бактерий и кратного уменьшения числа лейкоцитов в моче. Как правило, при применении антибиотика с учетом чувствительности бактерий к выбранному препарату, нам удавалось обеспечить санацию мочевого тракта в течение 48 часов у 90% больных. Тем не менее, обострение пиелонефрита после ЭУВЛ все-таки наблюдали в 12 (29,2%) случаях, что потребовало усиления антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

Ограниченный опыт применения ЭУВЛ у детей до настоящего времени не позволяет осуществить объективный анализ результатов вмешательства относительно ИМТ в сравнительном аспекте. Имеются отдельные сообщения, где авторы уделяют особое внимание разным осложнениям после применения ЭУВЛ (каменная дорожка, гематома почки) и несколько меньше инфекционным осложнениям при применении этого метода.

Так Irkilata L. и соавт. использовали ЭУВЛ в лечении 55 детей, при этом у трех (3.9%) больных с подтвержденной бактериологическим исследованием инфекцией мочевого тракта, отмечалась гипертермия после вмешательства [5]. Aksoy Y. и соавт. наблюдали обострение ИМТ, камненную дорожку у 14,7% детей после выполнения дистанционной литотрипсии. [1]. Однако работ посвященных мета-анализу осложнений связанных с наличием бактерий в мочевом тракте при использовании ЭУВЛ мы не обнаружили.

Таким образом, несмотря на то, что обострение ИМТ является редким осложнением применения ЭУВЛ у детей с камнями мочевого тракта, бактериурия является одним из факторов риска, которые могут оказать отрицательное влияние на исход лечения. Обострение пиелонефрита на фоне суправезикальной обструкции, может быть причиной острого системного воспалительного ответа и, угрожая жизни пациента, требует дополнительных вмешательств. Поэтому целесообразно перед дистанционной литотрипсией у детей выполнять тщательную санацию мочевого тракта и во всех случаях, даже когда отсутствует бактериурия, использовать антибактериальную терапию с профилактической целью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aksoy Y., Ozbey I., Atmaca A.F.//Extracorporeal shock wave lithotripsy in children: experience using a mpl-9000 lithotripter. World. J. Urol. -2004.- 22(2).-P.115-119.
2. D'Addessi A., Bongiovanni L., Sasso F.// Extracorporeal shockwave lithotripsy in pediatrics. J.Endourol.- 2008.-22.-P.112-116.
3. Charton M., Vallancien G., Veillon B., Prapotnich D., Mombet A., Brisset J.M.// Use of antibiotics in the conjunction with extracorporeal lithotripsy. Eur Urol. 1990.-17(2).-P.134-138.
4. Honey R.J., Ordon M., Ghiculete D., Wiesenthal J.D., Kodama R., Pace K.T.// A prospective study examining the incidence of bacteriuria and urinary tract infection after shock wavelithotripsy with targeted antibiotic prophylaxis // J.Urol. 2013.- 189(6).-P.2112-2117.
5. Irkilata L., Ekici M., Hoşcan M.B., Sarici H., Yüçeturk C.N. Pediatric extracorporeal shock wave lithotripsy: multi-institutional results.//Urologia.- 2016.- 83(2).-P.83-86.
6. [Kattan S.](#), [Husain I.](#), [el-Faqih S.R.](#), [Atassi R.](#)// Incidence of bacteremia and bacteriuria in patients with non-infection-related urinary stones undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. [J. Endourol.](#)-1993.- 7(6).-P.449-451.
7. Kroovand R.L. Pediatric urolithiasis.// Urol. Clin. North. Am.-1997.-24.-P.173.
8. Motamedinia P., Korets R., Badalato G., Gupta M. Perioperative cultures and the role of antibiotics during stone surgery. //Transl.Androl. Urol. -2014.- 3(3).-P.297-301.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ УДАРНО- ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ ПРИ КАМНЯХ МОЧЕТОЧНИКА У ДЕТЕЙ

Наджимитдинов Я.С., Джуманиязов Ж.С.

Республиканский специализированный центр урологии

Изучена вероятность обострения пиелонефрита после применения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии у детей с камнями мочеточника. Литотрипсия выполнена у 98 детей за период с 2013 по 2016 годы. Средний возраст пациентов составил $9,8 \pm 3,4$ года. Больные разделены на две группы. В первую группу

включены дети (n=57) с отсутствием роста микроорганизмов в моче, во вторую группу вошли дети с эпизодами обострения хронического пиелонефрита и идентифицированной флорой по данным бактериологического исследования мочи (n=41). Обострение пиелонефрита было у трех (5,2%) пациентов первой группы и в 12 (29,2%) случаях во второй группе, при этом в трех (7,3%) случаях наблюдали сепсис. Обострение пиелонефрита является редким осложнением после ЭУВЛ у детей с камнями мочевого тракта, бактериурия является одним из факторов риска. Целесообразно перед дистанционной литотрипсией у детей выполнять тщательную санацию мочевого тракта.

ХУЛОСА

БОЛАЛАРДА СИЙДИК НАЙИДАГИ ТОШЛАРДА ЭКСТРАКОРПОРАЛ-ЗАРБА ТЎЛҚИНЛИ ЛИТОТРИПСИЯНИ БАЖАРИШДА СИЙДИКНИ БАКТЕРИАЛ ТЕКШИРИШНИНГ АҲАМИЯТИ.

Наджимитдинов Я.С., Джуманиязов Ж.С.

Республика ихтисослашган урология маркази

Болаларда сийдик найидаги тошларни экстракорпорал-зарба тўлқинли литотрипсияни қўллаштан кейин пиелонефрит кўзиш эҳтимолини ўрганилди. 2013 йилдан 2016 гача 98 бемор болаларда литотрипсия бажарилди. Беморларнинг ўртача ёши $9,8 \pm 3,4$. Беморлар иккита гуруҳга бўлинди. Биринчи гуруҳга сийдикда микроорганизмлар ўсиши кузатилмаган (n=57) беморлар олинди, иккинчи гуруҳга сурункали пиелонефрит кўзиши кузатилган ва сийдикнинг бактериал текширув орқали микроорганизмлар аниқлаган беморлар (n=41). Биринчи гуруҳда учта (5,2%) беморда пиелонефрит кўзиши кузатилган ва иккинчи гуруҳда 12 та ҳолатда (29,2%) аниқланган, улар оарсида учта (7,3%) ҳолатда сепсис кузатилган. Пиелонефритнинг экстракорпорал-зарба тўлқинли литотрипсиядан кейин камдан кам учрайди ва бактериурия хавф омилларидан бири ҳисобланади. Болаларда дистанцион литотрипсиядан олдин сийдик йўллари етарлича санация қилиш лозим.

SUMMARY

IMPORTANCE OF URINE CULTURE WHEN PERFORMING EXTRACORPOREAL SHOCK-WAVE LITHOTRIPSY OF URETERAL STONE IN CHILDREN

Nadjimitdinov Y.S., Djumaniazov J.S.

Republican specialized center of urology

Studied the probability of acute pyelonephritis after the application of extracorporeal shock wave lithotripsy in children with ureteral stones. Lithotripsy was performed in 98 children in the period from 2013 to 2016. The average age of the patients was $9,8 \pm 3,4$ years. The patients were divided into two groups. The first group included children (n= 57) with the lack of growth of microorganisms in the urine, the second group included children with episodes of acute pyelonephritis and flora identified according to urine culture (n= 41). Acute pyelonephritis had three (5,2%) patients in the first group and 12 (29,2%) patients in the second group, while in the three (7,3%) cases of sepsis was observed. Acute pyelonephritis is a rare complication after ESWL in children with urinary tract stone, bacteriuria is one of the risk factors. It is advisable that before lithotripsy children conducted a thorough treatment of urinary tract infections.

ИНДИКАЦИЯ ВПЧ: НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОРТАНИ?

Наджимутдинова Н.Ш., Амонов Ш.Э.

ТашПМИ, РСНПМЦП

Ключевые слова: ВПЧ, доброкачественные заболевания гортани

Актуальность. Доброкачественные заболевания гортани – это группа заболеваний, характеризующихся разрастанием ткани на отдельных участках гортани, отличающихся отсутствием метастазов (очаги опухоли в других органах). Большинство доброкачественных заболеваний гортани отличаются доброкачественным течением, однако существуют ряд опухолей, для которых характерен рецидивирующий рост, переход роста с одного участка гортани на другой иногда такие опухоли растут непрерывно, отличаясь неконтролируемым ростом. К таким заболеваниям относятся респираторный рецидивирующий папилломатоз (РРП), полипы голосовых связок, инвертирующие папилломы и т.д. Большинство этих заболеваний относятся к вирусиндуцированным заболеваниям [2, 5].

РРП (РРП) является редким заболеванием у детей и взрослых. Он характеризуется доброкачественной пролиферацией клеток плоскоклеточного эпителия - папиллом в пределах дыхательного и желудочно-кишечного тракта, основная локализация - гортань. РРП вызывается вирусом папилломы человека (ВПЧ) типов 6 или 11 [1,3,4]. Болезнь характеризуется агрессивным течением с прогрессивным ростом по поверхности гортани с сужением её просвета и развитием дыхательной недостаточности, в некоторых случаях переходом в сторону желудочно-кишечного тракта. Такое течение в большинстве своем требует неоднократных хирургических вмешательств, что неизбежно влечет за собой остаточные нарушения голоса и дыхания. В настоящее время не существует единой тактики в отношении вирусиндуцированных опухолей гортани – неизменным остается хирургическое удаление с использованием лазера, специфическое же лечение оставляет много нерешенных вопросов [2].

Целью исследования явилось изучение эффективности специфического лечения респираторного рецидивирующего папилломатоза с преимущественным поражением гортани.

Материал и методы исследования: проведено исследование и лечение 9 больных (возраст 25,9±9,53 лет). Диагностика основана на непрямой ларингоскопии, стробоскопии и гибкой фиброларингоскопии: определяются типичные образования – папилломы мелкобугристые мягкотканые розового цвета, расположенные в виде скоплений-соцветий. При невозможности осмотра гортани производили МСКТ в 3Д режиме с виртуальной ларингоскопией – определялась неравномерная поверхность в виде бугристых образований неравномерно рассеянных по поверхности просвета дыхательной трубки с её сужением.

Выбор оперативного лечения основывался на нескольких принципах: максимальное щадение голосовых складок в процессе хирургического вмешательства, принцип абляции с тщательным удалением всех папиллом. С этой целью использовались щадящие, минимально-инвазивные методики и приемы оперирования. Оперативное вмешательство проводилось под общим многокомпонентным интубационным наркозом с использованием миорелаксантов короткого действия и узкой интубационной трубки

(меньше, чем положено по возрасту), под контролем операционного микроскопа. Удаление папиллом производили диодным лазером (VELAS15D Laser 1470nm Diode (China)). Длина волны составляет 1470нм, максимальная мощность 15W, имеются два режима работы непрерывный, импульсный. Глубина проникновения излучения не превышает 50 мкм. Лазерное излучение подается в полость гортани непосредственно к патологическому участку с помощью специальной тонкой металлической канюли диаметром 1 мм с фиксированной в ней световолокном. Визуальный контроль за процессом лазерной абляции папиллом производился под микроскопическим контролем с увеличением (x12). Полная эпителизация ожоговых поверхностей заканчивалась к концу 3 недели. Примерно в эти же сроки восстанавливался голос. Для ПЦР диагностики идентификации типов ВПЧ биоматериал брали до использования лазера.

Результаты исследования: Из 9 взрослых у 5 больных определили ВПЧ 11 типа, у 2 больных ВПЧ 6 типа, у 2 – были идентифицированы ВПЧ как 11 так и 6 типа.

Все взрослые в качестве противорецидивного лечения получили вакцинацию вакциной Гардасил (вакцинация проведена иммунологами Казахстана) - четырехвалентная вакцина против ВПЧ, индуцирует нейтрализующие антитела против капсида антигенов ВПЧ типов 16 и 18, которые связаны с раком шейки матки, а также против типов 6 и 11, которые связаны с остроконечными кондиломами и респираторным папилломатозом [1, 4, 5] Стоит отметить что у всех взрослых больных ранее были произведены неоднократное удаление папиллом различными методиками: «холодное» удаление микрощипцами, СО₂ лазер, иссечение поверхностного эпителия с папилломами микроножницами. При этом стоит 4 больным оперативное лечение производили в ведущих клиниках мира (Индия, Россия, Турция). Вакцинация была проведена в течении полугода – 1, 2, 6 месяцев. У всех взрослых больных отмечены провоцирующие моменты в анамнезе: курение, контакт с горячими источниками, работа в неблагоприятных условиях (длительный контакт с химикатами).

У 6 больных отмечен некоторый рост папиллом через 4 недели после первой дозы, который регрессировал после последующих доз вакцинации у 5 больных. У 2 больных после вакцинации роста не отмечено, только у одного больного отмечен рост папиллом в области мягкого неба через 8 месяцев после вакцинации. Неудовлетворительным результат отмечен у одного больного, которому возникла необходимость повторного оперативного лечения с дополнительным курсом специфического лечения (больной в процессе лечения).

Выводы. Таким образом идентификация дает возможность рекомендовать специфическую терапию – вакцинацию. Вакцина может действительно предотвратить новое инфицирование ВПЧ здоровых участков дыхательного тракта, а так же эпителиальные повреждения, вызванных ими. Кроме того, представленные случаи подталкивают нас к гипотезе о том, что вакцинация против ВПЧ может иметь терапевтический эффект при РРП, предотвращая образование новых папилломы на других интактных, нетронутых ранее участках дыхательного тракта. Все это требует проведения дополнительных контролируемых многоцентровых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галицкая М.Г. Рецидивирующий респираторный папилломатоз у детей: этиология, клиника, лечение и профилактика// Вакцинация в современном мире. Москва - 14.01.2009 г.

2. Свистушкин В.М., Волкова К.Б. Современное состояние проблемы респираторного папилломатоза гортани // РМЖ. 2015. №23. С. 1377-1380
3. Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A. Juvenile laryngeal papillomatosis--immunisation with the polyvalent vaccine gardasil// Laryngorhinootologie. 2008 Nov;87(11):796-9. doi: 10.1055/s-2008-1077527. Epub 2008 Aug 29.
4. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment.// Eur Arch Otorhinolaryngol. 2008 Feb;265(2):147-51. Epub 2007 Nov 29.
5. Eloise M Harman, Zab Mosenifar et all.. Recurrent Respiratory Papillomatosis //Updated: Dec 31, 2015 <http://emedicine.medscape.com/article/302648-workup#c6>

РЕЗЮМЕ

ИНДИКАЦИЯ ВПЧ: НЕОБХОДИМОСТЬ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОРТАНИ?

Целью исследования явилось изучение эффективности специфического лечения респираторного рецидивирующего папилломатоза с преимущественным поражением гортани. проведено исследование и лечение 9 больных (возраст 25,9±9,53 лет). Результаты исследования показывают что идентификация дает возможность рекомендовать специфическую терапию – вакцинацию. Вакцина может действительно предотвратить новое инфицирование ВПЧ здоровых участков дыхательного тракта, а так же эпителиальные повреждения, вызванных ими. Кроме того, представленные случаи подталкивают нас к гипотезе о том, что вакцинация против ВПЧ может иметь терапевтический эффект при РРП, предотвращая образование новых папилломы на других интактных, нетронутых ранее участках дыхательного тракта. Все это требует проведения дополнительных контролируемых многоцентровых исследований.

УДК:616.94:616.98:578.894-008.61-053.31

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СЕПСИСЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ МЕДИАТОРНОГО ДИСБАЛАНСА

Пазылова С.А., Пулатова Р.З., Жалилова Ш. А., Турсунов Ш.Б.,

Насырова Ш.С., Тахтабекова М.Ф.

Республиканский Специализированный Научно-Практический
Медицинский Центр Педиатрии

Ключевые слова: сепсис, дети раннего возраста, центральная нервная система, медиаторы воспаления.

Не контролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, являются причинами органо-системных расстройств. Поэтому рассмотрение сепсиса в виде системной реакции на инфекционный очаг точно отражает суть происходящих изменений. Наряду с соматическими нарушениями, свойственными септическому процессу, практически у каждого ребенка при целенаправленном обследовании выявляются симптомы поражения

нервной системы, и от тяжести, поражения которых зависит клиническое течение и исход заболевания. Основными факторами формирования рецидивирующей, затяжной и хронической патологии считаются нарушения адаптивно-компенсаторных процессов, то есть, дисадаптация. Эти механизмы находятся под непосредственным контролем вегетативных структур организма. По-видимому, не исключен и септический процесс, сочетающая в себе проявление чисто инфекционного процесса и вегетативно-висцеральных дисфункций, реализующихся в различных органах и системах организма ребенка.[1,2,3,6].

Цель исследования: разработать систему ранней комплексной диагностики инфекционно-токсических поражений нервной системы при сепсисе у детей раннего возраста в зависимости от особенностей клинического течения, вариантов дисбаланса межклеточных пусковых механизмов системы иммунитета, определяющих прогноз и исходы заболевания.

Материалы и методы исследования: работа выполнена в РСНПМЦ Педиатрии МЗРУз, в научном отделе токсико-септических состояний у детей (руководитель научного гранта: к.м.н., с.н.с. Пулатова Р.З.) и иммуно-бактериологической лаборатории института, совместно с экспериментально-лабораторном отделах (зав.иммуно-бактериологической лабораторией Нурматова Н.Ф., зав. отделом биохимии–д.м.н., проф. Арипов О.А.). Клиническое наблюдение за 45 больными сепсисом детей раннего возраста. Оценка состояния нервной системы проводилась при помощи методов нейровизуализации: по показаниям МРТ-магнитно-резонансная томография, КТ-компьютерная томография, НСГ-нейросонография, ЭЭГ- электроэнцефалография. Состояние вегетативной нервной системы изучалось при помощи клинической оценки вегетативного статуса и КИГ-кардиоинтервалографии. Иммунологические исследования с определением показателей межклеточного иммунитета и серологические исследования проводились на базе РСНПМЦ Педиатрии МЗРУз в иммуно-бактериологической лаборатории и в биохимической лаборатории центра.

Уровень бактериемии определялся при помощи РНГА- реакции непрямой (пассивной) гемаагломинации с использованием микробных диагностикумов к возбудителям сепсиса (к *Proteus*, *E.Coli*, *St.epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Clostridium perfringens*, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *St.aureus*, *Enterococc*, *Streptococcus haemolyticus*) у больных различными формами сепсиса. Всем больным проведен бактериологический посев крови, мочи, кала и других биоматериалов на выявление патогенной и условно-патогенной флоры и определена чувствительность к высеянным микробам.

Результаты и их обсуждение.

Возникновение сепсиса связано с внедрением в организм патогенных микробов при сниженной иммунологической реактивности организма ребенка, то есть неспособности к ответу на внедрение микробов, вирусов и продуктов их жизнедеятельности. Возбудителями сепсиса могут быть стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, грибы рода *Candida*, синегнойная палочка и другие микроорганизмы. Ранее нами был разработан иммунологический метод диагностики сепсиса у детей раннего возраста – определение специфических лимфотоксинов к возбудителям сепсиса. [4,5].

Специфические лимфотоксины – это провоспалительные медиаторы системы иммунитета, участвующие в воспалительных реакциях организма, выделяемые при сенсibilизации лимфоцитов микробами. Указанный фактор продуцируется исключительно Т-клетками. Отмечена специфичность синтеза лимфотоксинов как продуктов, активизированных антигенами Т-лимфоцитов именно у больных сепсисом детей раннего возраста. Принцип метода заключается в определении токсичности специфичной к различным антигенам надосадочной жидкости, которую получали после культивирования лимфоцитов больного с виновными антигенами. В качестве антигена использовали культуру, предварительно выделенную от больных сепсисом детей раннего возраста (результат – через 18 часов).

Медиаторный дисбаланс системы иммунитета определялся по соотношению СпЛТ к СЛТ. Было выделено три варианта: 1 вариант характеризовался выраженным угнетением ЛТ. 2 вариант – усиленной продукцией ЛТ. 3 вариант – усиленной продукцией СЛТ и нормальными значениями СпЛТ.

Основными факторами формирования рецидивирующей, затяжной и хронической патологии считаются нарушения адаптивно-компенсаторных процессов, то есть, дисадаптация. Эти механизмы находятся под непосредственным контролем вегетативных структур организма. По-видимому, не исключен и септический процесс, сочетающая в себе проявление чисто инфекционного процесса и вегетативно-висцеральных дисфункций, реализующихся в различных органах и системах организма ребенка. В связи с этим актуально и перспективно было бы изучить состояние функциональной адаптивности организма при инфекционно-токсическом поражении нервной системы у больных сепсисом детей раннего возраста.

Состояние функциональной адаптивности определялась при помощи клинической оценки вегетативного статуса и кардиоинтервалографии (КИГ). КИГ является неспецифическим методом оценки адаптационно-компенсаторных реакций. Состояние тонуса сердечного ритма оценивалось по методике Р.М.Баевского. При обследовании больных мы придерживались правил, предложенных А.М.Вейном с соавт.

-исследования проводились натощак или через 2 часа после приема пищи, в утренние часы;

-длительность одного исследования не превышала 40 минут. Анализу подвергались 100 последовательных кардиоциклов.

Запись во II стандартном отведении. На одноканальном термопишущем электрокардиографе типа «Малыш», при скорости движения ленты 25 мм/сек. Регистрировалась КИГ сначала в исходном положении лежа, затем сразу после активного перехода в вертикальное положение.

Измерение интервалов производилось с точностью до 0,02 секунд. Программа расчета включала следующие показатели- Мо (мода)- наиболее часто встречающиеся значение длительности интервалов R-R, выраженное в секундах – характеризует гуморальный канал регуляции и уровень функционирования системы. Этот показатель повышается при ваготонии и снижается при симпатикотонии; АМо- амплитуда моды- число значений кардиоинтервалов равное Мо в процентах к общему числу зарегистрированных кардиоинтервалов- определяет состояние активности симпатического отдела ВНС; ΔХ-вариационный размах – разница между максимальным и минимальным

значениями длительности интервалов R-R в данном массиве кардиоциклов- отражает уровень активности парасимпатического звена ВНС. Повышается при ваготонии.

Для характеристики центрального контура регуляции сердечного ритма рассчитывали значения индекса напряжения предложенного Р.М.Баевским по формуле: $ИН = \Delta Mo / (Mo \times \Delta X)$.

Индекс напряжения наиболее полно отражает степень напряжения компенсаторных механизмов организма, уровень функционирования центрального контура регуляции ритма сердца. По величине ИН-1 в покое оценивали исходный вегетативный тонус, по отношению ИН-2 к ИН-1 судили о вегетативной реактивности. За нормативы были взяты данные приведенные в методических рекомендациях М.Б. Курбергера, Н.А.Белоконь (таблица 1).

Таблица 1.

**Критерии оценки вегетативной реактивности по отношению
ИН-2 к ИН-1 в зависимости от исходного вегетативного тонуса**

Вегетативный тонус (усл.ед)	Вегетативная реактивность		
	Нормосимпатотония	гиперсимпатотония	Асимпатотония
Ваготония			
ИН-1 менее 30	1-3	более 3	менее 1
Эйтония			
ИН-1 от 30 до 60	1-2,5	более 2,5	менее 1
ИН-1 от 60 до 90	0,9-1,8	более 1,8	менее 0,9
Симпатотония			
ИН-1 от 90 до 160	0,7-ю1,5	более 1,5	менее 0,7
Гиперсимпатикотония			
ИН-1 более 160	0,7-1,1	более 1,1	менее 0,7

Показатели КИГ были изучены в выделенных ранее трех вариантах медиаторного дисбаланса.

Сепсис у детей протекает с выраженным поражением клеточного, гуморального и межклеточного звеньев иммунитета. Это приводит к пролонгированному неконтролируемому патологическому апоптозу иммуноцитов и нарушениям процессов пролиферации, и тем самым вызывает развитие глубокой иммунодепрессии. Клинически этот процесс проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, присоединением нозокамиальной микрофлоры, нарушением процесса репарации, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности предопределяет летальный исход на поздних этапах септического процесса.

Ранее нами разработан метод выделения специфических и спонтанных лимфотоксинов к 10-ти возбудителям сепсиса (СЛТ, СпЛТ), являющихся медиаторами воспаления. Впервые выделены три клинико-лабораторных варианта течения сепсиса в зависимости от медиаторного дисбаланса системы иммунитета за основу деления которых было взято соотношение СпЛТ/СЛТ.

Первый вариант характеризовался угнетением про- и противовоспалительных медиаторов системы иммунитета как последствие результата бурной смешанной

антагонистической реакции с пролонгированным течением (угнетение соотношения СпЛТ/СЛТ).

Второй вариант характеризуется усиленной продукцией как про-, так и противовоспалительных медиаторов в результате бурной смешанной антагонистической реакции с пролонгированным течением и проявляется в виде «медиаторного шторма» (усиленная продукция соотношения СпЛТ/СЛТ).

Третий вариант характерен усиленной выработкой цитокинов (СпЛТ в пределах нормы / усиленная продукция СЛТ).

Выделенные варианты определяют клиническое течение сепсиса. Варианты имеют цикличность, то есть при правильно поставленной тактике лечения первый вариант может переходить во второй, затем и в третий. При неадекватной терапии может наблюдаться обратная динамика, предопределяющая неблагоприятный исход болезни.

В выделенных нами клинико-лабораторных вариантах исследовали состояние функциональной адаптивности организма при инфекционно-токсическом поражении нервной системы при сепсисе у детей раннего возраста.

Результаты исследования показали, что ИВТ в период разгара у больных в сравнении со здоровыми выявляется достоверно высокая частота ваготонии при первом и втором вариантах медиаторного дисбаланса (у здоровых- 5%, соответственно при первом и втором вариантах 70% и 12%; $p < 0,01$). Эйтония достоверно реже встречалась у больных, чем у здоровых (у здоровых -45%, у больных при первом варианте – не встречалось, при втором и третьем- соответственно 4% и 16%, $p < 0,001$; $p < 0,01$). Высокая частота симпатикотонии встречалась при втором и третьем вариантах в сравнении с группой здоровых (у здоровых- 20%; при втором и третьем вариантах соответственно 60%, 44%; $p < 0,01$) (таблица 2).

Варианты гиперсимпатикотонии достоверно реже встречались при первом варианте и составили 10%, а в остальных двух вариантах достоверных различий со здоровыми не выявлено. Исследования состояния ИВТ внутри вариантов медиаторного дисбаланса показало, что высокая частота ваготонии была характерна для первого варианта и составила 70%, при втором варианте -12% ($p < 0,001$), и при третьем варианте ваготонии мы не встречали. Высокая частота эйтонии была характерна для третьего варианта, чем для второго ($p < 0,001$) и при первом варианте ее вообще не встречалось. Высокая частота симпатикотонии была характерна для второго варианта и составила 60% ($p_{1-2} < 0,001$).

Гиперсимпатикотония чаще встречалась при третьем варианте и составила 40% ($p_{1-3} < 0,001$; $P_{2-3} < 0,05$).

Вегетативная реактивность в виде нормосимпатикотонии была достоверно ниже при втором варианте в сравнении с группой здоровых и третьим вариантом и составило 12% ($p < 0,001$). При первом варианте она не встречалась. В сравнении с группой здоровых гиперсимпатикотония реже встречалась при первом варианте и составила 10%. Самая высокая частота ее отмечалась при втором варианте и составила 72 % ($p < 0,01$), хотя эти значения были недостоверные с группой здоровых ($p < 0,05$). Вариант асимпатикотонии чаще встречался при первом варианте и составил 90% случаев, что было достоверно выше группы здоровых и других вариантов медиаторного дисбаланса ($p < 0,001$).

Таким образом, исследования показали, что при инфекционно-токсическом поражении нервной системы при сепсисе у детей раннего возраста отмечалось выраженное угнетение функциональной адаптивности организма больного, которая была в тесной взаимосвязи с вариантами медиаторного дисбаланса.

Таблица 2.

Частота проявлений ИВТ и ВР в структуре вегетативного обеспечения организма у здоровых и у больных сепсисом детей раннего возраста с инфекционно-токсическим поражением нервной системы (%)

Признаки	Здоровые дети n=20		Сепсис n=60					
			1 вариант n=10		2 вариант N=25		3 вариант n=25	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ИВТ:								
ваготония	1	5	7	70*	3	12*,**	-	-
Эйтония	9	45	-	-	1	4*	4	16*
Симпатикотония	4	20	2	20	15	60*,**	11	44*,**
гиперсимпатикотония	6	30	1	10*	6	24**	10	40**
ВР:								
нормосимпатикотония	9	45	-	-	3	12*	16	64***
гиперсимпатикотония	10	50	1	10*	18	72**	8	32**
Асимпатикотония	1	5	9	90*	4	16*,**	1	4**,***

Примечание: * - достоверность с группой здоровых; ** - достоверность между 1 и 2, 1 и 3 вариантами; *** - между 2 и 3 вариантами.

Так, исходный вегетативный тонус характеризуется высокой частотой встречаемости ваготонии при первом варианте, симпатикотонии при втором варианте медиаторного дисбаланса, низкой частотой эйтонии особенно при втором варианте и отсутствием ее при первом варианте, а также низкой частотой встречаемости гиперсимпатикотонии при первом варианте. Высокая частота вегетативной реактивности в виде асимпатикотонии встречалась при первом варианте, гиперсимпатикотония при втором варианте и нормосимпатикотония при третьем варианте медиаторного дисбаланса.

С целью оценки динамики вегетативного статуса проведены исследования ИВТ у детей в зависимости от различных исходных значений ИН-1 (таблица 3).

При обследовании группы здоровых детей установлено, что ИН-1 не превышает 200 усл.ед. У больных сепсисом детей с инфекционно-токсическим поражением нервной системы при первом варианте отмечались высокие значения ИН-1 у 8 детей, что составила 80% случаев. При втором варианте ИН-1 более 750 усл.ед. и более встречался у 15 больных сепсисом детей, что составило 60% случаев. При первом и втором вариантах ИН-1 был достоверно выше третьего варианта.

Таблица 3.

Значение ИН-1, характеризующее ИВТ у детей раннего возраста больных сепсисом инфекционно-токсическим поражением нервной системы

Показатели	Значение ИН-1 в усл.ед. (в %)				
	Число детей	Менее 30	60-199	200-749	750 и более
Здоровые	20	1 (5%)	19 (95%)	-	-
Первый вариант n=10	10	-	-	2 (20%)*	8 (80%)*

Второй вариант n=25	25	-	-	10 (40%)*, **	15 (60%)*
Третий вариант n=10	10	-	-	8 (80%)	2(20%)

Примечание: *-достоверность между 1-3 и 2-3 вариантами, **-между 1-2 вариантами.

При третьем варианте отмечалась высокая частота значений ИН-1 от 200 до 749 усл.ед. у 8 больных, что составило 80% случаев ($p_{1-3,2-3}<0,01$). При втором вариантах ИН-1 был в 2 раза ниже и встречался у 10 больных, что составило 40%, и в 4 раза реже встречался при первом варианте ($p_{1-3}<0,01$).

Таким образом, данные исследования свидетельствуют о выраженной вегетативной дисфункции, о нарушении сбалансированного взаимодействия отделов ВНС на предъявляемую физиологическую нагрузку, что диктует необходимость проведения своевременных корригирующих мероприятий. Задержка этапов психомоторного развития наблюдалась у 90 % больных, из них: у 27(60%) на 1 возрастной период, у 14 (30%) на 2 возрастных периода. Задержка этапов психомоторного развития в основном была у детей со 2 вариантом медиаторного дисбаланса, так как при таком варианте сепсис протекает более длительно, с повторными обострениями. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) наблюдалась:при 1 варианте во всех случаях 100%: из них у 2 (20 %) -1 СО, у 5 (50 %) - 2 СО, у 3 (30 %) -3СО; при 2 варианте у 18 (72 %), из них 7 (28 %) -1 СО, у 7 (28 %) - 2 СО, у 4 (16 %) -3СО; а при 3 варианте только в 6 (60%) случаев, из них 3 (30 %) -1 СО, у 3 (30%) - 2 СО.

Как видно, белково-энергетическая недостаточность (БЭН) наблюдалась чаще и тяжелее у детей с 1 и 2 вариантом медиаторного дисбаланса.

Таким образом, выявлены закономерности в системе иммунитета при сепсисе у детей раннего возраста, их взаимосвязь с состоянием вегетативного обеспечения, наличия предшествующей неврологической патологии и наличие трех клинико-лабораторных вариантов течения сепсиса у детей раннего возраста, в основе которых лежат нарушения медиаторного дисбаланса системы иммунитета, определяющие клиническое течение и исход сепсиса.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Горюнова А.В., Шимонова Г.Н. Методические подходы к изучению вегетативных функций у детей раннего возраста.//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2002.№3. С.47-50.
- 2.Добрынина.И.Ю., Горбунов Д.В., Козлова В.В. и др. Особенности кардиоинтервалов: хаос и стохастика в описании сложных биосистем.//Вестник новых медицинских технологий -2015.№2.С.19-24.
- 3.Курбергер М.В., Белоконь Н.А., Соболева Е.А. Кардиоинтервалография в оценке реактивности и тяжести состояния больных детей: метод.реком.-Москва, 985. С. 19.
- 4.Махмудов О.С., Пулатова Р.З. Методы диагностики и лечения сепсиса у детей раннего возраста // Руководство для врачей.- Ташкент,2012.- 53с.
- 5.Особенности течения сепсиса у детей раннего возраста с инфекционно-токсическим поражением нервной системы Р.З.Пулатова, Ш.Б.Турсунов, С.А.Пазылова, Ш.С.Насырова, М.Ф.Тахтабекова.//Информационное письмо Ташкент.-2015.-4 с.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СЕПСИСЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ МЕДИАТОРНОГО ДИСБАЛАНСА

У больных сепсисом детей с инфекционно-токсическим поражением нервной системы при первом варианте отмечались высокие значения ИН-1 не превышает 200 усл.ед. у 80% случаев. При втором варианте ИН-1 более 750 усл.ед. и более встречался у 60% случаев. При третьем варианте частота значений ИН-1 от 200 до 749 усл.ед. у 80% случаев ($p_{1-3,2-3} < 0,01$). Выявлены закономерности в системе иммунитета при сепсисе у детей раннего возраста, их взаимосвязь с состоянием вегетативного обеспечения. Наличие предшествующей неврологической патологии и наличие трех клинико-лабораторных вариантов течения сепсиса у детей раннего возраста, в основе которых лежат нарушения медиаторного дисбаланса системы иммунитета, определяющие клиническое течение и исход сепсиса.

ХУЛОСА

ЭРТА ЁШДАГИ БОЛАЛАРДАГИ СЕПСИСДА ВЕГЕТАТИВ АСАБ ТИЗИМИНИНГ ЯЛЛИГЛАНИШ МЕДИАТОРЛАРИ ВАРИАНТЛАРИГА НИСБАТАН ФУНКЦИОНАЛ ХОЛАТИ

Сепсис билан касалланган асаб тизимининг инфекцион-токсик шикастланган болаларда биринчи вариантда асаб тизимининг юқори шикастланиши қайд этилди., бунда ИН-1 кўрсаткичлари 80% холатда 200ш.б.юқори эмасди. Иккинчи вариантда ИН-1 750 ш.б.ва ундан юқори бўлиб 60%холатда учради. Учинчи вариантда ИН-1 кўрсаткичлари 200дан 749 ш.б. 80% холатда учради ($p_{1-3,2-3} < 0,01$). Эрта ёшли болалардаги сепсисда иммун тизимида вегетатив таъминоти холатининг узвий боғлиқликдаги қонуниятлари аниқланди. Эрта ёшли болалардаги сепсисни кечиши ва башоратида, иммун тизимининг медиатор дисбаланси асосида асаб тизими патологиясининг мавжудлиги,ва уч клиник-лаборатор вариантларнинг мавжудлиги ётади.

SUMMARY

FEATURES OF A FUNCTIONAL STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN SEPSIS IN INFANTS, DEPENDING ON THE OPTIONS MEDIATOR IMBALANCE

In patients with sepsis, children with infectious and toxic lesions of the nervous system in the first embodiment had high values of IN-1 does not exceed 200 standard units in 80% of cases. In a second embodiment, IN-1, more than 750 conventional units and more common in 60% of cases. In a third embodiment, the frequency of the values of IN-1 of 200 to 749 conventional units in 80% of cases ($r_{1-3,2-3} < 0.01$). The regularities in the immune system in sepsis in infants, their relationship with the state of vegetative support. Having previous neurological disorders and the presence of three clinical-laboratory variants of the course of sepsis in infants, which are based on violations mediator imbalance of the immune system that determine the clinical course and outcome of sepsis.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМ КВАДРИТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ И МОНОТЕРАПИИ С ОМЕПРАЗОЛОМ НА ДИНАМИКУ НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Саидова Ш.А., Пулатова Н.И.

Ташкентская Медицинская Академия

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, омепразол.

Актуальность. Научно доказанная роль *Helicobacter pylori* в прогрессировании и рецидивировании язвенной болезни диктует необходимость проведения антимикробной (антихеликобактерной) эрадикационной терапии. Важнейшими доводами к проведению такого лечения являются доказанные данные об уменьшении количества рецидивов, удлинении ремиссии и снижении числа осложнений язвенной болезни. Терапия язвенной болезни- это эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*, которая позволяет достигнуть заживления язвы, предотвратить рецидивы заболевания, избежать развития осложнений. Современные подходы к диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori*, отвечающие требованиям доказательной медицины, отражены в международных (Маастрихтские соглашения 1-4 соответственно 1996, 2000, 2005 и 2010 гг.) итоговых документах конференций, проходивших в Маастрихте. Как показывают данные литературы и практика последнего десятилетия, отрицательное влияние на результаты эрадикации *Helicobacter pylori* оказывает резистентность штаммов микроорганизмов к антибиотикам. По статистике ведущих мировых исследовательских лабораторий, возрастает число штаммов, резистентных к кларитромицину и производным нитроимидазола. Резистентность значительно снижает эффективность схем терапии первой линии, поэтому в ближайшем будущем предпочтение будет отдаваться терапии второй линии. Необходимо использовать четырехкомпонентные схемы второй линии с доказанной эрадикационной эффективностью.

В связи с изложенной, **целью** настоящей работы явилось, сравнительное изучение эффективности схем терапии 2 линий на динамику клинических симптомов у больных с язвенной болезнью, изучение частоты эрадикации *Helicobacter pylori* и рубцевание язвы.

Материалы и методы. Исследование проводилось в отделении гастроэнтерологии 1-й клиники Ташкентской Медицинской Академии. Под наблюдением были 98 больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в фазе обострения в возрасте от 18 до 50 лет, среди них 54 мужчин и 44 женщин. Диагноз ЯБДПК в фазе обострения верифицировали на основании жалоб, анамнеза, объективных данных и результатов эзофагогастродуоденофиброскопии (ЭГДФС). Язвенный анамнез составлял от 6 месяцев до 15 лет.

Ассоциацию *Helicobacter pylori* и его эрадикацию определяли при поступлении больных уреазным тестом и к концу 4-й недели (28-30-е сут.) уреазным и цитологическим методами. С помощью уреазного теста, модифицированного Л.Г. Баженовым, изучали биоптат, взятый при ЭГДФС. Эрадикацию *Helicobacter pylori* подтверждали также цитологическим методом, основанным на выявлении бактериальных тел в мазках-отпечатках биоптатов СОЖ. Рубцевание язвы у больных устанавливали с помощью ЭГДФГ при поступлении и на 28-30-е сутки лечения.

Результаты и обсуждение.

Таблица1.

Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии омепразолом на динамику исчезновения болевого синдрома у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Группа больных	Число больных	Исчезновение субъективного ощущения боли в эпигастральной области, абс. (%)						
		День лечения						
		1	2	3	4	5	6	7
ЯБДПК с Нр омепразол+де-нол+амоксициллин+тетрациклин	37	4 (10,8)	20 (54)	9 (24,3)	2 (5,4)	1 (2,7)	1 (2,7)	-
ЯБДПК с Нр омепразол+де-нол+тетрациклин+метронидазол	35	3 (8,6)	21 (60)	8 (21,6)	1 (2,85)	1 (2,85)	1 (2,85)	-
ЯБДПК без Нр+омепразол	26	3 (11,5)	13 (50,0)	6 (23,0)	2 (7,7)	1 (3,84)	1 (3,84)	-

Как видно из таблицы, как при квадритерапии, так и при монотерапии омепразолом сроки исчезновения боли были почти одинаковыми. Так, из 37 больных, принимавших омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклин, и из 35 пациентов, получавших омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазол, соответственно 33 (89,2%) и 32 (91,4%) исчезновение боли в эпигастральной области отмечали в течение первых трех суток после начала лечения. Из 26 больных, леченных омепразолом, у 22 (48,6%) боли прекратились на третьи сутки. Во всех группах у большинства больных (соответственно у 54,0, 60,0 и 50,0%) прекратились на 2-е сутки. При этом у больных 1-й группы исчезновение боли в среднем приходилось на $2,43 \pm 0,17$ дня, 2-й- $2,40 \pm 0,17$, 3-й- $2,53 \pm 0,23$ дня (рис. 1).

Результаты изучения влияния стандартных схем квадритерапии и монотерапии на динамику исчезновения изжоги у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки представлены в таблице 2.

В 1-й группе на изжогу жаловались 26 (70,3%) из 37 больных, во 2-й- 23 (65,7%) из 35, в 3-й группе-16 (61,5%) из 26. В 1-й группе в течение трехдневной терапии исчезновение изжоги отмечали 24 (92,3%) больных, во 2-й-21(91,3%), в 3-й- 14 (87,5%). Во всех группах большинство больных (соответственно 53,8, 56,5 и 43,7%) отмечали исчезновение изжоги на вторые сутки лечения. В средних сроках исчезновения изжоги также не наблюдалось достоверных различий (рис. 2.): в 1-й группе изжога у больных прекратилась в среднем на $2,04 \pm 0,18$ дня, во 2-й-на $2,22 \pm 0,19$ дня, в 3-й- на $2,37 \pm 1,08$ дня.

Результаты изучения эрадикации *Helicobacter pylori* на 28-е сутки лечения приведены на рис 3. Из 37 больных 1-й группы, леченных омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, эрадикация *Helicobacter pylori* отмечалась у 32 (86,5%), из 35 больных, получавших омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазол, эрадикация *Helicobacter pylori* достигнута у 30 (85,7%).

Несмотря на почти одинаковую частоту эрадикации, при изучении частоты рубцевания получены несколько иные результаты. (рис 4) Так из 37 пациентов 1-й группы в результате 4-недельной терапии полное рубцевание язвы имело место у 34 (91,9%), фаза неполного рубцевания отмечалась у 3 (8,1%).

Во 2-й группе из 35 больных полное рубцевание язвы наступило у 28 (80,0%), неполное рубцевание наблюдалось у 7 (20,0%). Из 26 больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без ассоциации с *Helicobacter pylori* при монотерапии омепразолм полное рубцевание язвы на 28-е сутки лечения достигнуто у 20 (76,9%), неполное рубцевание-у 6.

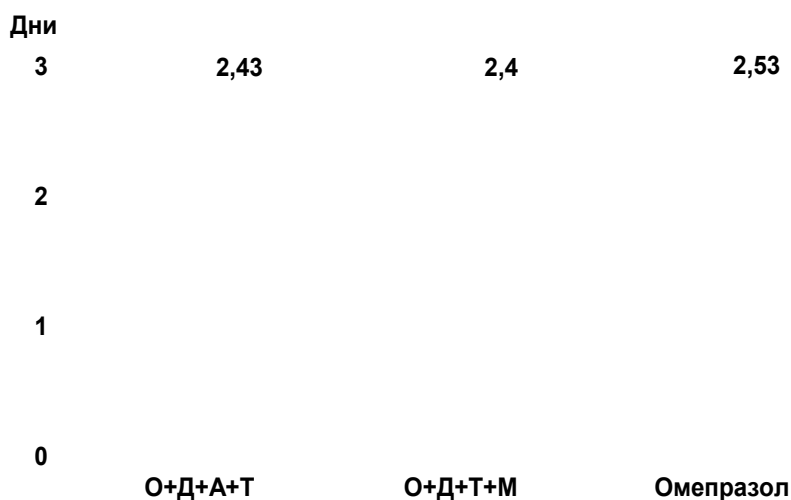


Рис. 1. Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии омепразолом на средние сроки исчезновения субъективного ощущения боли в эпигастральной области у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Таблица 2.

Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии омепразолом на динамику исчезновения изжоги у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Группа больных	Число больны х	Исчезновение изжоги, абс. (%)						
		День лечения						
		1	2	3	4	5	6	7
ЯБДПК с Нр омепразол+де-нол+амоксициллин+тетрациклин	26	7 (27)	14 (53,8)	3 (11,5)	1 (3,8)	1 (3,8)	-	-
ЯБДПК с Нр омепразол+де-нол+тетрациклин+метронидазол	23	4 (17,3)	13 (56,5)	4 (17,3)	1 (4,3)	1 (4,3)	-	-
ЯБДПК без Нр+омепразол	16	3 (18,7)	7 (43,7)	4 (25,0)	1 (6,25)	1 (6,25)	-	-

Выводы. Таким образом, стандартные схемы квадритерапии второй линии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином и с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом одинаково влияют на динамику клинических симптомов и частоту эрадикации *Helicobacter pylori*.

В плане увеличения частоты рубцевания язвы, целесообразно применять квадритерапию с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, которая более эффективно влияет на нарушенные механизмы синтеза защитного слизистого барьера и процессы регенерации, что приводит к более высокой частоте рубцевания язвы у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

При отсутствии хеликобактерной ассоциации монотерапия с омепразолом ингибирует механизмы синтеза слизистого барьера и практически не влияет на процессы регенерации, что приводит к снижению частоты рубцевания язвы.

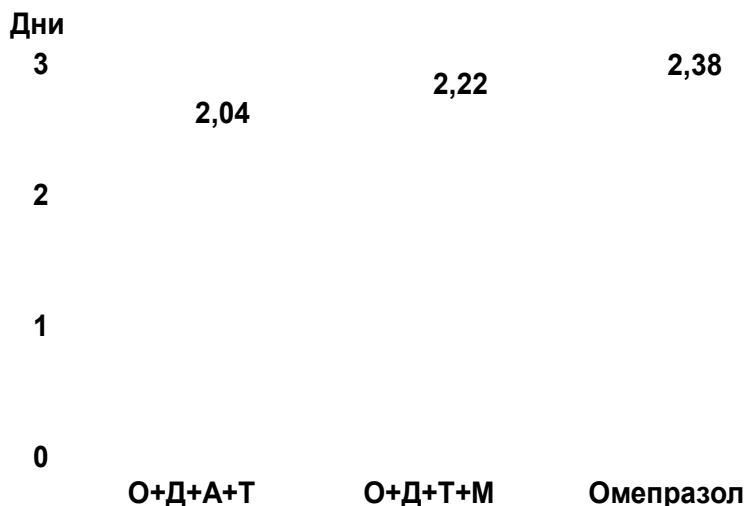


Рис. 2. Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии омепразолом на средние сроки исчезновения изжоги у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

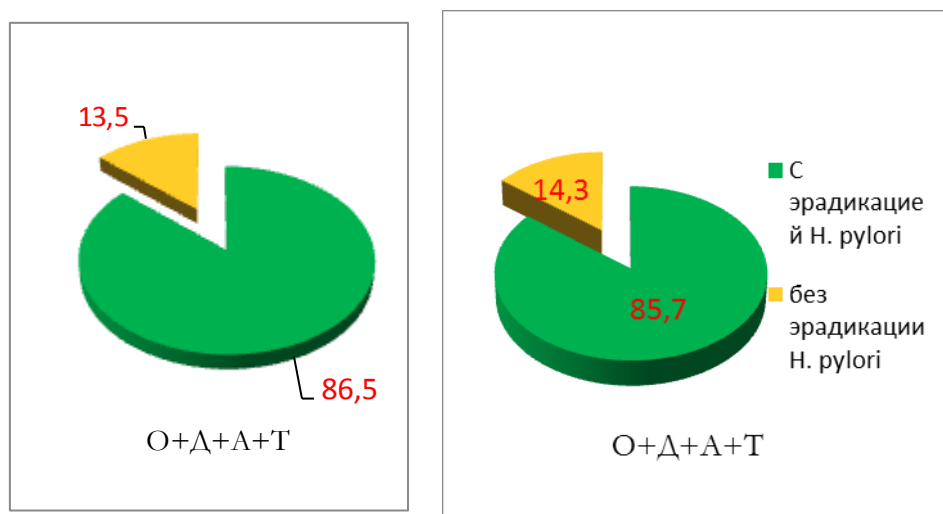


Рис. 3. Влияние стандартных схем квадритерапии на эрадикацию H.pylori у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

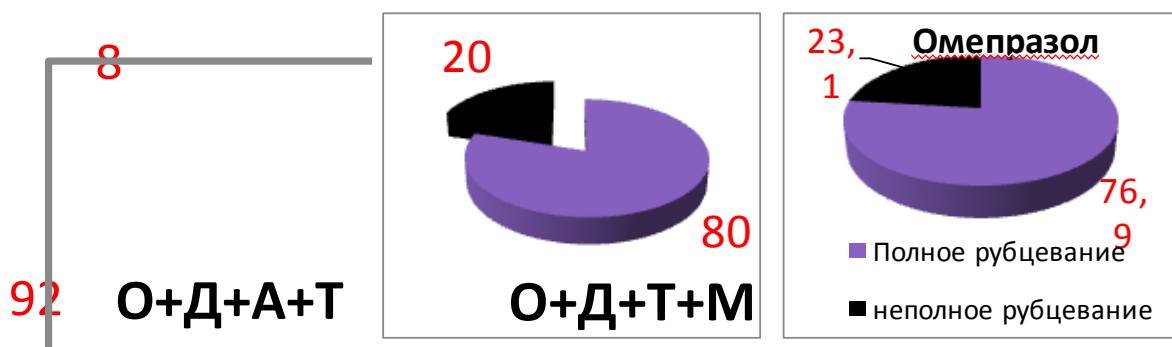


Рис. 4. Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии с омепразолом на частоту рубцевания язвы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

ЛИТЕРАТУРА

1. Абасова А.С. Комплексный анализ влияние схем эрадикационной терапии на активность оксида азота в желудочном соке у больных с гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с *Helicobacter pylori* // Антибиотикорезистентность и антимикробная химиотерапия: Материалы 2-й Всерос. науч.-практ. конф. – Махачкала, 2008. – С. 23-24.
2. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *Helicobacter pylori*: обоснование необходимости использования препаратов висмута // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №1. – С. 53-58.
3. Канонов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – №3. – С. 12-16.
4. Павленко О.А., Самойлова А.В., Кривова Н.А. и др. Состояние слизиобразующей функции желудка как фактор защиты у больных язвенной болезнью желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Сиб. мед. журн. – 2007. – №1. – С. 35-39.
5. Рафальский В.В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *H. pylori* // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – №6 (68). – С. 7-14.
6. Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T. et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: Its pathophysiology and clinical relevance // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18 (35). – P. 4811-4822.
7. De Francesco V., Lerardi E., Hassan C., Zullo A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 3. – P. 68-73.
8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. Florence Consensus Report // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 646-664.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИОННЫХ СХЕМ КВАДРИТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ И МОНОТЕРАПИИ С ОМЕПРАЗОЛОМ НА ДИНАМИКУ НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Целью настоящей работы явилось, сравнительное изучение эффективности схем терапии 2 линий на динамику клинических симптомов у больных с язвенной болезнью, изучение частоты эрадикации *Helicobacter pylori* и рубцевание язвы. стандартные схемы квадритерапии второй линии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином и с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метранидазолом одинаково влияют на динамику клинических симптомов и частоту эрадикации *Helicobacter pylori*.

В плане увеличения частоты рубцевания язвы, целесообразно применять квадритерапию с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, которая более эффективно влияет на нарушенные механизмы синтеза защитного слизистого барьера и процессы регенерации, что приводит к более высокой частоте рубцевания язвы у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. При отсутствии хеликобактерной ассоциации монотерапия с омепразолом ингибирует механизмы синтеза слизистого барьера и практически не влияет на процессы регенерации, что приводит к снижению частоты рубцевания язвы.

УДК. 616-06:616.34-053.5

ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Турдиева Ш.Т., Таджиев Б.М.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Ключевые слова: хеликобактериоз, дети, подростки, хроническая гастродуоденальная патология

Актуальность. Проблема своевременного диагностирования и лечения больных с хеликобактериозом была и остаётся одним из актуальных направлений современной педиатрии и детской инфекции. По данным С.В.Бельмер (2013), ежегодная частота инфицирования *Helicobacter pylori* (НР) в развитых странах составляет 0,3-0,7%, а в развивающихся странах - 6-14%. При этом, в странах Западной Европы частота заражения НР инфекцией среди детей варьирует от 8,9 до 31,9% [2]. В тоже время проблема диагностики и лечения хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) детей и подростков остаётся одним из требующих решения направлений современной педиатрии [4,6]. Однако, несмотря на все усилия ученых, организаторов здравоохранения и практических врачей, продолжается неуклонный рост заболеваний органов пищеварения у детей, которые за последние 30 лет увеличились более чем в 10 раз и составляют 456,7% [3,5]. Одновременно, по результатам исследования Р.Т. Ахметова (2012), распространенность ХГДП среди подростков (оба пола), обучающихся в среднее специальных учебных заведениях, составила 333±2,1%, при этом среди девушек – 517 ±2,1%, среди юношей – 151 ±2,8% [1].

Целью работы являлось изучение распространенности хеликобактериоза среди детей с ХГДП.

Материал и методы исследования. Проводилось рандомизированное исследование в поликлинических условиях. Нами обследовано 286 детей и подростков от 6 до 15 лет с хронической патологией гастродуоденальной патологией, проживающих на территории г. Ташкента. Среди обследуемых мальчики составили – 156 (54,5%) и девочки

130 (45,5%). В зависимости от возраста все больные дети были разделены на 3 возрастные группы: 1-ая группа – дети младшего школьного возраста (от 6 до 9 лет) – n= 54, 2-ая группа – дети среднего школьного возраста (от 9 до 11 лет) - n= 91 и 3-ая группа – подростки (от 11 до 15 лет) - n= 141. Исследование проводилось в поликлинических условиях.

Учитывая особенности контингента больных, и место проведения исследования, методом исследования являлось определение *Helicobacter pylori* с помощью дыхательного теста, до начала комплексной антихеликобактериальной (эрадикационной) терапии по общепринятой схеме. Повторное исследование на НР - носительство проводилось после курса лечебных мероприятий.

Результаты исследования. Изначально в ходе общего клинического исследования у больных школьников были выявлены различные клинические формы хронической гастродуоденальной патологии.

В частности, среди обследованных была диагностирована язвенная болезнь желудка у 8 (2,8%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) -39 (13,64%), хронический дуоденит (ХД) – 22 (7,69%), хронический гастрит (ХГ) различных форм – 43 (15,03%), хронический гастродуоденит (ХГД) - 174 (60,84%) пациентов.

Учитывая, что целью исследования является изучение показателя НР-инфицированности у детей и подростков в зависимости от формы хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП), всем больным провели НР-диагностирование с помощью дыхательного теста. Из 286 пациентов у 165 (57,7%) диагностирован хеликобактериоз.

В ходе исследования, было выявлено, что среди больных ХГДП наиболее высокие показатели выявляемости хеликобактериоза наблюдается у детей и подростков с ЯБЖ и ЯБДПК – от 71,8% до 87,5% больных, при этом самый низкий показатель отмечен у детей с ХД (45,4%), (см. таб. 1).

Таблица 1.

Частота встречаемости хеликобактериоза среди обследуемых детей

№	общее количество больных	возрастные критерии			всего
		I группа n=54	II группа n=91	III группа n=141	
1	ХГД	n=19	n=31	n=45	n=95
	% к возрастной группе	35,19	34,07	31,91	-
	ХГ	n=2	n=7	n=16	n=25
	% к возрастной группе	3,70	59,17	45,39	-
	ХД	-	n=3	n=7	n=10
	% к возрастной группе	-	3,297	4,965	-
	ЯБЖ	-	n=3	n=4	n=7
	% к возрастной группе	-	3,30	2,84	-
	ЯБДПК	n=1	n=9	n=18	n=28
	% к возрастной группе	1,9	9,89	12,77	-
	ВСЕГО	n=22	n=53	n=90	n=165
	% к общему числу	40,74	58,24	63,83	57,69

Следует обратить внимание на тот факт, что показатель инфицированности НР более высок у больных с язвенными поражениями ЖКТ, чем у больных с воспалительными процессами. При воспалительных изменениях, в частности при ХГД хеликобактериоз выявлен у 54,6% пациентов. Если сравнить полученные результаты в возрастном аспекте, то получается, что с возрастом отмечается стойкое прогрессирование НР инфицированности. При этом, самый высокий показатель отмечается среди 3-группы больных – 63,83% (см.рис. 1).

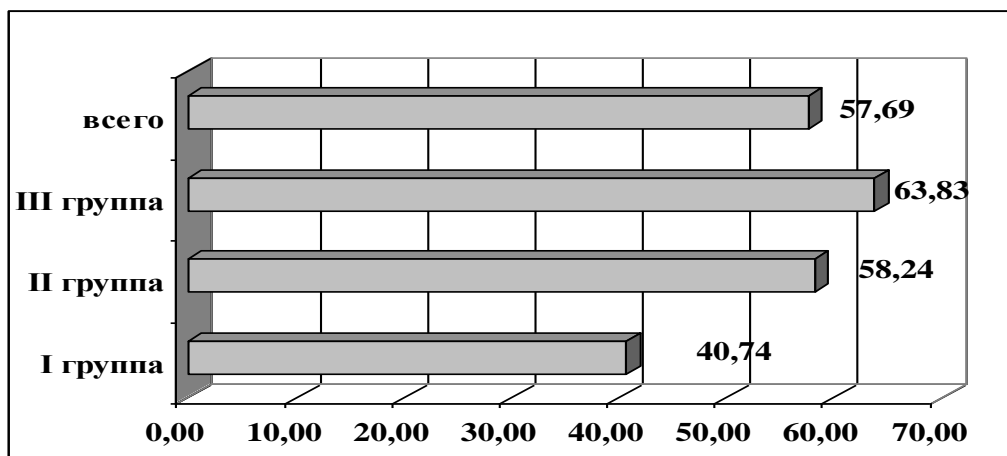


Рисунок 1. Встречаемость хеликобактериоза среди разных возрастных групп (%)

Если полученные данные сравнить с результатами эндоскопического исследования, то можно отметить, что у 89 (93,7%) пациентов из 95 инфицированных НР из группы ХГД, диагностирован антропилоробульбит. При ХГ - хеликобактериоз диагностирован у 58,14%, из них у пациентов из младшего школьного возраста (n=2) у одного ребёнка выявлен атрофический аутоиммунный гастрит, а у другого неатрофический антральный (поверхностный) гастрит. У детей из среднего школьного возраста (n=7) у 1 (14,3%) обследуемого диагностирован антральный эрозивный гастрит, у 2-х (28,6%) пациентов - атрофический аутоиммунный гастрит и у 4-х (57,14%) пациентов неатрофический антральный (поверхностный) гастрит. У подростков с ХГ (n=16) у 2 (12,5%) диагностирован антральный эрозивный, 2 (12,5%) - гипертрофический гастрит, 3 (18,75%) - атрофический аутоиммунный гастрит, 2 (12,5%) - атрофический мультифокальный гастрит, что указывает на давность патологического процесса. Только у остальных 7 (43,75%) пациентов эндоскопически диагностирован неатрофический антральный (поверхностный) гастрит.

Полученные данные указывают, что встречаемость хеликобактериоза зависит от клинической формы хронической гастродуоденальной патологии. При этом данные достоверно показывают, что хеликобактериоз желудка превалирует над инфицированностью кишечника. Данный факт может быть связан с биоциклом НР. Являясь условно аэробным микроорганизмом, он в основном, обнаруживается на поверхности покровного эпителия антрального отдела желудка, где располагается в области межклеточных соединений и шеек желез под слоем желудочной слизи.

Вывод. На основании полученных данных, можно заключить, что частота диагностирования хеликобактериоза у детей и подростков с ХГДП зависит от клинической формы заболевания, при этом наиболее высокая частота хеликобактериоза

отмечается у пациентов с язвенными поражениями желудка (87,5%) и двенадцатиперстного кишечника (71,8%). Среди воспалительных процессов НР-инфицированность превалирует у пациентов с хроническим гастритом (58,1%), что указывает на доминирование хеликобактериоза желудка над кишечной инфицированностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметов Р.Т. Распространенность, факторы риска и качество жизни у подростков с гастродуоденальной патологией. Автореф. дисс.... к.м.н. Уфа, 2012. - 28-стр.
2. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Диагностический прогресс в детской диетологии // Практика педиатра. - 2014.- Март-апрель. - С. 5-6.
3. Цветкова Л.Н., Горячева О.А., Цветков П.М. и др. Гастроэнтерологическая патология у детей: патоморфоз заболеваний и совершенствование методов диагностики на современном этапе // Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов. - М., 2011. - С. 5-8.
4. Pacifico L., Osborn J.F., Bonci E. et all. Probiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children /Pacifico L., Osborn J.F., Bonci E., Romaggioli S., Baldini R., Chiesa C.//World J Gastroenterol. - 2014-V.20(3).- P. 673-683.
5. Passaro DJ, Taylor DN, Meza R, Cabrera L, Gilman RH, Parsonnet J. Acute *Helicobacter pylori* infection is followed by an increase in diarrheal disease among Peruvian children. // Pediatrics. - 2001- V.108- E87.
6. Sarker SA, Sultana S, Sattar S, Ahmed T, Beglinger C, Gyr N, Fuchs GJ. Influence of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion in pre-school Bangladeshi children. *Helicobacter*. 2012- V.17- P.333-339.

ХУЛОСА

СУРУНКАЛИ ГАСТРОДУОДЕНАЛ ПАТОЛОГИЯСИ МАВЖУД БЎЛГАН БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗ

Умумий ҳисобда 6 ёшдан 15 ёшгача бўлган, сурункали гастродуоденал патологияси мавжуд 286 болалар ва ўсмирлар текширувдан ўтказилди. Бунда *Helicobacter pylori* нафас тести ёрдамида, антихеликобактериал (эрадикацион) даво ўтказишдан аввал аниқланди. Жами 286 бемордан 165 (57,7%) нафарида хеликобактериоз аниқланди. Текширувлар натижасига кўра, болалар ва ўсмирлар орасида энг юқори хеликобактериоз ошқозон ва ўн икки бармоқли ичакларда учраши аниқланган -71,8 фоиздан 87,5 фойизгача. Яллиғланиш жараёнлари орасида НР-инфекцияланиш энг юқори кўрсаткич сурункали гастрит (58,1%) орасида учраши аниқланди, бу эса ўз навбатида хеликобактериоз билан зарарланиш ошқозонда ичакка нисбатан кучли эканлигидан далолат беради.

РЕЗЮМЕ

ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Обследованы 286 детей и подростков от 6 до 15 лет с хронической патологией гастродуоденальной патологией. Определение *Helicobacter pylori* с помощью дыхательного теста, до начала комплексной антихеликобактериальной (эрадикационной) терапии.

Из 286 пациентов у 165 (57,7%) диагностирован хеликобактериоз. Было выявлено, что среди больных наиболее высокие показатели выявляемости хеликобактериоза наблюдается у детей и подростков с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки – от 71,8% до 87,5% больных. Среди воспалительных процессов НР-инфицированность превалирует у пациентов с хроническим гастритом (58,1%), что указывает на доминирование хеликобактериоза желудка над кишечной инфицированностью.

SUMMARY

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY

The study included 286 children and adolescents from 6 to 15 years with chronic pathology of gastroduodenal pathology. Determination of Helicobacter pylori using a breath test, before beginning the complex antihelicobaktery (eradication) therapy.

Of the 286 patients, 165 (57.7%) diagnosed with Helicobacter pylori infection. It was found that among patients with the highest rates of detection helicobacter pylori infection observed in children and adolescents with gastric ulcer and duodenal ulcer - from 71.8% to 87.5% of patients. Among the inflammatory processes of HP infection is prevalent in patients with chronic gastritis (58.1%), indicating a dominance over helicobacter pylori infection gastric intestinal infection.

УДК: 619.636.5

КОМПЛЕКСНАЯ ГИГИЕНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА «ЛАКТОНОРМ – Н»

Шеркузиева Г.Ф., Самигова Н.Р., Шайхова Л.И., Жалилов А.А.
Ташкентская Медицинская Академия

Ключевые слова: гигиена, правильное питание, биологически активные добавки, Laktonorm-Н (К калий).

Правильное питание - это основа здоровья. Как утверждают специалисты, здоровье людей на 12% зависит от уровня здравоохранения, на 18% - от генетической предрасположенности, а на 70% -от образа жизни, важнейшим слагаемым которого является питание [2].

Сделать рацион полноценным и оптимальным помогут биологически активные добавки (БАД) к пище. Сведения о лечебном и оздоровительном действии пищевых веществ сохранились в древневосточной медицине (древнекитайской, древнеиндийской, тибетской), дошедшей до наших дней. Рецептуры лечебно-профилактических средств того времени имеют очень сложный, многокомпонентный состав и естественное, природное происхождение. Одним из следствий этого интегративного процесса стало широкое применение биологически активных добавок к пище, являющихся, как правило, производными современных технологий [3].

БАД - это натуральные комплексы минералов, витаминов, пищевых волокон, экстрактов лекарственных растений полиненасыщенных жирных кислот, аминокислот и т.д. По-мнению большинства ученых и медиков, правильный и регулярный прием БАД

позволяет человеку не только надолго оставаться молодым, здоровым и энергичным, но и значительно улучшает качество его жизни [1]. Биологически активные пищевые добавки в большинстве случаев относятся к классу натуральных компонентов пищи и обладают выраженными физиологическими и фармакологическими действием на основные регуляторные и метаболические процессы человеческого организма [8].

Поскольку БАДы стали объектом деятельности множества коммерческих производителей, и поначалу не были востребованы официальной медициной, их толкование стало двусмысленными как среди потребителей, так и среди медицинского персонала [4, 6]. На мировом рынке наблюдается постоянный рост биологически активных добавок к пище (БАД) на 7-8% в год. Во многих развитых странах мира производство и потребление БАД достигает огромных масштабов. Основная (около 50%) доля потребителей БАД - это люди в возрасте от 20 до 44 лет, при этом основная доля потребителей лекарственных средств - люди в возрастной категории 45-65 лет. Наблюдается тенденция увеличения доли мужчин, приобретающих добавки. Если раньше соотношение мужчин и женщин составляло 25:75, то сейчас оно сдвинулось до 30:70 [7].

Данные Национального института диабета, пищеварительных и почечных заболеваний (NIDDK) показывают, что поражения печени у американцев, вызванные травами и пищевыми добавками, увеличились с 7 до 20% за последние десять лет [1, 5]. Поливитамины, минералы, кальций и рыбий жир являются наиболее часто используемыми добавками. В ходе исследования установлено, что у пациентов, которые принимали травы и пищевые добавки, повреждения печени выросли до 20% в течение периода исследования. В то время как спортивные добавки вызывали длительную желтуху у молодых мужчин, смертельных случаев и пересадок печени не произошло. Смерть или трансплантация печени встречались чаще среди тех, кто принимал неспортивные добавки, при этом цифра составляла 13%, что намного больше, чем от обычных лекарств - 3%. При этом поражения печени от неспортивных добавок было наиболее распространено у женщин среднего возраста. С учетом выше сказанного целью нашего исследования явилась комплексная гигиено-токсикологическая оценка БАД «Laktonorm – H».

Материалы и методы исследования.

Объектом исследований явились биологически активные добавки к пище «Laktonorm-H (K kaliy)», производства компании ООО «Soglomlik nektari», Узбекистан.

Изучение острой токсичности «Laktonorm-H (K kaliy)» проведено на 144 половозрелых белых крысах-самцах с исходной массой тела 121-163 г. Определение параметров острой токсичности БАД проведено на лабораторных животных, подвергавшихся однократному внутрижелудочному воздействию 3-х доз 5000, 7500 и 10000 мг/кг. Животным в контрольной группе вводили в эквивалентное количество дистиллированной воды.

Ежедневно приготовленные 16,67 % водные растворы, соответствующие дозам 5000 (эквивалент 3,0 мл/100 г массы), 7500 (эквивалент 4,5 мл/100 г массы) и 10000 мг/кг (эквивалент 6,0 мл/100 г массы тела), вводили однократно per os. Через 3 часа после введения изучаемых доз БАД животным давали натуральные корма и воду. Наблюдение за экспериментальными животными проводилось на протяжении 14 суток.

Способность к кумуляции БАД изучена методом субхронической токсичности по Лиму в условиях многократного внутрижелудочного введения белым крысам. Опыты

проведены на 48 белых крысах-самцах массой тела 151-169 г «Laktonorm-N (K kaliy)», внутрижелудочно вводили ежедневно в течение 30-ти дней в исходной дозе 131,6 мг/кг с последующим увеличением каждые 5 дней в 1,5 раза. Контрольным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме. В ходе исследований велось наблюдение за такими показателями функционального состояния животных, как выживаемость, общее состояние, активность животных, динамика массы тела, содержание общего белка, АЛТ, АСТ в сыворотке крови.

При нанесении на кожу «Laktonorm-N (K kaliy)» преследовалась цель выяснить, обладают ли БАД кожно-резорбтивным, местно-раздражающим действием при одно- и многократном воздействии, а также изучить кумулятивные свойства препаратов.

Токсичность «Laktonorm-N (K kaliy)» была изучена в условиях введения белым крысам *per os* двух доз: 500 мг/кг (эквивалент 0,5 мл раствора на 200 г животного) и 1000 мг/кг (эквивалент 1,0 мл раствора на 200 г животного). В опыте использованы 54 белые крысы с исходной массой тела 130,17±3,15 - 143,33±3,55 г. БАД к пище внутрижелудочно вводили ежедневно в течение 30-ти суток.

Биохимические показатели сыворотки крови: аспартат-аминотрансферазу (АСаТ) и аланинаминотрансферазу (АЛаТ) – исследованы унифицированным методом Райтмана-Франкеля. Определение аланин-аминотрансферазы (АЛТ) в кровяной сыворотке осуществлялось с помощью наборов GPT ((ALT) (CYPRESS Diagnostics, Бельгия)). Определение аспартат-аминотрансферазы (АСТ) проводили с помощью набора ГОТ ((АСТ) (CYPRESS Diagnostics, Бельгия)). Щелочную фосфатазу определяли с использованием коммерческого набора «ALP Kit» (Cypress Diagnostics, Belgium). Определение общего белка осуществляли с помощью набора ГОТ ((АСТ) (CYPRESS Diagnostics, Бельгия)) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе ВА-88А (Mindray). Для определения общего количества иммуноглобулинов классов IgE, IgG, IgM использовались коммерческие наборы для ИФА производства Вектор-Бест (Россия): IgE-общий-ИФА-Бест; IgG-общий-ИФА-Бест; IgM-общий-ИФА-Бест.

Статистические исследования проведены на основании стандартных клинических рекомендаций. За статистически значимые изменения принимался уровень достоверности $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

«laktonorm - N» представляет собой сухой порошок из микробной массы живых антагонистически активных микроорганизмов – лактобактерий *Laktobacillus fermentum* №231, полученный методом лиофилизации, обогащенным калием. Препарат представляет собой сухую лиофилизированную массу беловатого или бежевого цвета различного оттенка. Пробиотические культуры *Laktobacillus fermentum* №231 прошли контроль по ГОСТ 24297 и разрешены к применению Минздравом Республики Узбекистан.

Биологические свойства заключаются в том, что бактерии, входящие в состав биодобавки, являются естественными микроорганизмами кишечника и благотворно действуют на биохимические процессы кишечника и всего организма в целом. Антагонистическое действие лактобактерий против возбудителей инфекций препятствует их развитию и размножению. Это способствует нормализации естественной микрофлоры кишечника, пищеварению и укреплению иммунитета. В составе 1 флакона или 1 пакетика содержатся лактобактерии (*Laktobacillus fermentum*) - 10^7 КОЕ/г, калий (Kaliy) – 33,3 мг. «Laktonorm-N (K kaliy)» предназначен для нормализации естественной микрофлоры

кишечника при нарушениях питания, после длительного применения антибиотиков, для укрепления иммунитета и как источник калия.

Изучение острой токсичности «Laktonorm-H (K kaliy)» показало, что симптомов интоксикации и гибели животных не было отмечено. Опытные животные оставались активными, охотно поедали корм, шерсть гладкая, блестящая, на внешние раздражители реагировали адекватно. Видимые слизистые оболочки влажные, бледно-розового цвета, блестящие и гладкие на вид, очаги облысения или язв не обнаружены. В связи с отсутствием гибели животных, рассчитать средне-смертельную дозу (ЛД₅₀) не представилось возможным.

Таким образом, в связи с отсутствием гибели животных в острых опытах «Laktonorm-H (K kaliy)», по параметрам степени токсичности можно отнести к 5 классу - практически нетоксичное вещество.

Изучение способности к кумуляции БАД выявило, что в течение всего периода наблюдения у животных не отмечалось каких-либо отклонений в поведении и общем состоянии. Признаков интоксикации и летальных исходов не было также выявлено, что позволяет констатировать отсутствие кумулятивных свойств материального и функционального характера у «Laktonorm-H (K kaliy)».

Результаты проведенных исследований по изучению кожно-резорбтивного действия на белых крысах показали, что за время наблюдения в течение 3-х недель симптомов интоксикации у опытных животных и их гибели не выявлено. Животные оставались активными, охотно поедали корм, адекватно реагировали на внешние раздражители. Следовательно, исследуемые биологические активные добавки к пище токсичным кожно-резорбтивным действием не обладают. При однократном нанесении на кожу белых крыс на выстриженный участок исследуемых «Laktonorm-H (K kaliy)» установлено, что БАД не вызывают раздражения кожных покровов, симптомов интоксикации и гибели животных не было также отмечено. Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что «Laktonorm-H (K kaliy)» не оказывает местно-раздражающего действия на кожу.

Исследования по изучению прибавки веса при включении в рацион БАД «Laktonorm-H (K kaliy)» была изучена в условиях введения белым крысам per os двух доз: 500 мг/кг и 1000 мг/кг. Динамика прироста массы тела белых крыс представлена в таблице 1. Как видно из данных статистически достоверных отставаний прироста массы тела не установлено. Полученные результаты подтверждают отсутствие отрицательного действия **всех изученных БАД** на динамику изменения массы тела лабораторных животных (табл. 1).

Изучение динамики содержания АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, общего белка в сыворотке крови не выявило статистически значимых различий у животных опытной группы по сравнению с контрольными данными.

Таблица 1.

**Динамика массы тела белых крыс в условиях хронического
внутрижелудочного введения БАДов, г.**

Наименование групп животных	Дозы, мг/кг	Стат. показатели	Вес животных, г		Масса тела в % к исходному показателю
			Исходный	В день забоя	

Контроль	-	M±m	142,33±3,64	177,33±3,96	+24,6
«Laktonorm-H (K kaliy)»	500	M±m	133,83±3,20	170,67±2,51	+27,5
	1000	M±m	135,33±2,50	174,5±3,40	+28,9

Результаты изучения некоторых биохимических показателей сыворотки крови (общий белок, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ) опытных и контрольных животных представлены в таблице 2.

Таблица 2.

**Биохимические показатели белых крыс после 30-дневного
внутрижелудочного введения БАДов**

Наименование групп животных	Дозы, мг/кг	Статист показатели	Общий белок, гр/л	Щелочная фосфатаза, Е/л	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л
Контроль	-	M±m	67,9±2,4	46,5±1,98	29,6±2,9	39,6±1,9
«Laktonorm-H (K kaliy)»	500	M±m	63,4±3,0	48,43±2,68	33,4 ±3	39,5±2
	1000	M±m	64,71±3,47	50,3±2,1	33,8±2,91	45,16±3,0

Таким образом, анализ полученных данных показал, что у опытных животных показатели щелочной фосфатазы, транс-аминазных ферментов (АЛТ, АСТ) и общего белка в сыворотке крови существенно не отличались от контрольных значений (табл. 2).

С целью тестирования аллергенных свойств «Laktonorm-H (K kaliy)», были получены образцы сыворотки периферической крови крыс после воздействия БАДа в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг. Результаты влияния БАДа в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг на содержание иммуноглобулинов классов IgE, IgG, IgM в сыворотке крови крыс представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Результаты влияния препаратов БАД в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг на содержание иммуноглобулинов классов IgE, IgG, IgM в сыворотке крови крыс

Группы	Доза воздействия препарата мг/кг	Концентрация IgE, МЕ/мл	Концентрация IgG, мг/мл	Концентрация IgM, мг/мл
«Laktonorm-H (K kaliy)»	1000	9,7±1,12	3,7±1,6	0,13±0,006
	500	10,2±2,14	3,8±1,4	0,15±0,004
Контроль	-	9,0±0,28	4,06±0,43	0,12±0,002

Проведенные исследования показали, что «Laktonorm-H (K kaliy)» в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг не оказывают существенного влияния на содержание иммуноглобулинов классов IgE, IgG и IgM в сыворотке крови крыс. Полученные результаты содержания исследованных иммуноглобулинов статистически достоверно не отличались от аналогичных показателей, полученных для экспериментальных животных контрольной группы.

При патологоанатомическом исследовании, проведенном через 30 суток после введения свойств «Laktonorm-H (K kaliy)» в дозах 500 и 1000 мг/кг выявило, что у крыс подопытных групп внешний вид, размеры и макроскопическая структура внутренних органов визуально не отличались от контрольных. При расчете относительных масс внутренних органов экспериментальных животных по сравнению с контролем имели статистические незначимые различия. Данные результаты подтверждают, что изученные БАДы не обладают токсическими свойствами. Все животные имели правильное телосложение, опрятный вид, блестящий шерстяной покров. Видимые слизистые оболочки влажные, бледно-розового цвета, блестящие и гладкие на вид. Наружные половые органы самцов не имели видимых деформаций или отклонений от контроля.

Гистоморфологическая картина печени после 30-ти дневного внутрижелудочного введения «Laktonorm-H (K kaliy)» независимо от дозы выявила однотипную картину. Капсула печени у опытных животных не утолщена, содержит продольно ориентированные пучки коллагеновых волокон. Паренхима печени образована классическими печеночными дольками, состоящими из радиально ориентированных к центральной вене печёночных пластинок или балок. Гистология почек у опытных животных без изменений. Таким образом, гистоморфологическая картина состояния архитектоники печени и почек не выявила патологии. В заключение следует отметить, что дистрофических, некробиотических и воспалительных изменений у опытных животных, а также достоверных отличий в структуре внутренних органов между опытными и контрольными группами не обнаружено.

Выводы.

На основании сравнительного гистоморфологического исследования органов и тканей контрольных и подопытных животных можно сделать заключение о том, что пероральное введение в течение 30 суток «Laktonorm-H (K kaliy)» в дозах 500 и 1000 мг/кг не вызывает патологических изменений. На основании результатов собственных исследований установлено, что БАД к пище «Laktonorm-H (K Kaliy)» по параметрам токсичности при внутрижелудочном пути поступления относятся к 5 классу - практически нетоксичным веществам. Не обладают материальной и функциональной кумуляцией. При длительном внутрижелудочном воздействии изученных БАДов к пище **не выявлено изменений со стороны биохимических** показателей. Показатели общего белка, активности щелочной фосфатазы, транс-аминазных ферментов (АЛТ, АСТ) не отличались от значений у контрольных животных. Проведенные исследования показали, что «Laktonorm-H (K kaliy)», в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг не оказывают влияния на содержание иммуноглобулинов классов IgE, IgG и IgM в сыворотке крови крыс, т.е. не проявляют аллергенных свойств. Результаты гистоморфологических исследований тканей внутренних органов при внутрижелудочном введении БАДов в течение 30 дней подтверждают отсутствие токсического воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брезгина С.В., Чеботарькова С.А. Биологически активные добавки для детей из экологически неблагоприятных районов // Биологически активные добавки к пище: XXI век. Материалы IV Международного симпозиума. — СПб., 2000.
2. Княжев В.А., Суханов Б.П., Тутельян В.А. Правильное питание. Биодобавки, которые вам необходимы. — М.: Гэотар медицина, 1998. — 208 с.

3. Пилат Т.Л., Иванов А.А. Биологические добавки к пище. - М., 2002. -710 с.
4. СанПин РУз № 0258-08 от 25.11.08 «Гигиенические требования к производству и обороту биологически активных добавок к пище (БАД)».
5. СанПин РУз № 0283-10 от 05.02.10 «Гигиенические требования безопасности пищевой продукции».
6. Тиллаева Г.У., Арипов А.Н., Аверьянова А.А. Руководство по контролю качества лабораторных исследований. - Ташкент, Том 1, 2000.
7. Хабриев Р.У. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М., 2005.
8. Элинская О.Л. Гигиенические аспекты применения пищевых добавок (справочно-методическое пособие). - Т., 2011.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНАЯ ГИГИЕНО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА «ЛАКТОНОРМ – Н»

Шеркузиева Г.Ф., Самигова Н.Р., Шайхова Л.И., Жалилов А.А.

Пероральное введение в течение 30 суток «Laktonorm-N (K kaliy)» в дозах 500 и 1000 мг/кг не вызывает патологических изменений.

БАД к пище «Laktonorm-N (K Kaliy)» по параметрам токсичности при внутрижелудочном пути поступления относятся к 5 классу - практически нетоксичным веществам. Не обладают материальной и функциональной кумуляцией. При длительном внутрижелудочном воздействии изученных БАДов к пище не выявлено изменений со стороны биохимических показателей. Показатели общего белка, активности щелочной фосфатазы, транс-аминазных ферментов (АЛТ, АСТ) не отличались от значений у контрольных животных.

«Laktonorm-N (K kaliy)», в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг не оказывают влияния на содержание иммуноглобулинов классов IgE, IgG и IgM в сыворотке крови крыс, т.е. не проявляют аллергенных свойств. Результаты гистоморфологических исследований тканей внутренних органов при внутрижелудочном введении БАДов в течение 30 дней подтверждают отсутствие токсического воздействия.

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК. Часть 2.

2017 г.

Главный редактор - *д.ф.н., профессор Тулаганов А. А.*

Отв. секретарь – *к.м.н. Мухамеджанова Д.К.*

Компьютерная верстка – *Артыкходжаева Б.А.*

Дизайн обложки – *Артыкходжаева Б.А.*

Международный стандартный номер издания - ISSN 2181-5534

Учредитель - Ташкентский научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток.

Лицензия № 0293 выдана Агентством Республики Узбекистан по печати и
информации от 06.09.2007 г.

Подписан к печати 03.04.2017 г.

Формат А4. Усл. печ. л. 16. Тираж: 60 экз.

Цена договорная

«Узфарманоат» АК, 100084, г. Ташкент, ул. Бодомзор Йўли, 1А.

Тел.:(8371) 234-83-96, (99894) 655-22-32, (99890) 374-85-74

www.uzpharm.uz. Эл.почта: immunitet2015@mail.ru

Отпечатано в типографии ООО «SIGMA PRINT»

Договор №35 от 4 апреля 2017 г.