

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

# ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

*Научно-практический журнал*  
*СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК. Часть 1.*  
*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. 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. Аскарлов 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 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Абдиев Ф.Т., Сувонкулов У.Т., Анваров Ж.А., Раббимова Н.Т. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ КИШЕЧНЫХ ПАРАЗИТОЗОВ НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ.....6-11
2. Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С., Асилова М.У., Локтева Л.М. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В С УЧЕТОМ ГЕНОТИПОВ, ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В УЗБЕКИСТАНЕ.....11-15
3. Абдукахарова М.Ф., Расулов Ш.М., Пулатов Ш.К. ГЕМОКОНТАКТ ВИРУСЛИ ИНФЕКЦИЯЛАР ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ ХУСУСИЯТЛАРИ.....15-21
4. Абдушукуров А.А., Гулямов Н.Г. ПРИЧИНЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРОНЕГАТИВНОСТИ ПРИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ БРЮШНОГО ТИФА.....21-24
5. Абдушукуров А.А. Садикова Н.М., Гулямов Н.Г. ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТА ЦИНКА В СЫВОРОТКЕ И НЕЙТРОФИЛАХ КРОВИ У ЛИЦ СО СЛАБЫМ И ВЫРАЖЕННЫМ ИММУНОГЕНЕЗОМ В ОТВЕТ НА ВАКЦИНАЦИЮ БРЮШНОТИФОЗНОЙ ВАКЦИНОЙ.....24-30
6. Аитов К.А. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ТАЕЖНОГО ПРИРОДНОГО ОЧАГА ИНФЕКЦИИ.....30-39
7. Алиев Б.Р., Абдукадырова М.А., Хидирова М.Б. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРИКИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ НВ ЭТИОЛОГИИ С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА И СТЕПЕНИ ФИБРОЗА.....39-45
8. Арипова Д.Р. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ.....45-49
9. Арипходжаева Г.З., Касымов И.А. К ВОПРОСУ ВЗАИМОСВЯЗИ СОСТОЯНИЯ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХВГС.....49-55
10. Арипходжаева Ф.А., Печеницына Т.В. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С....55-60
11. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Ганиева О.Ф., Имамова И.А. ОРОЛБЎЙИ ХУДУДЛАРИДА СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С КЛИНИК КЕЧИШИГА ТАШҚИ МУҲИТ ЭКОЛОГИК ОМИЛЛАРИ ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ.....60-65
12. Базарова С.А., Джамбекова Г.С., Утемуратов Б.Б. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....65-70

13. Вафакулов С.Х., Вафакулова Н.Х. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА.....70-75
14. Вахобов Т.А., Абдиев Т.А., Саидахмедова Д.Б., Абидов З.И., Шакиров М.К. ЗАРАЖЕННОСТЬ СОБАК ЭХИНОКОККОМ В РАВНИННЫХ И ПРЕДГОРНЫХ РАЙОНАХ НАМАНГАНСКОЙ И ФЕРГАНСКОЙ ОБЛАСТЕЙ.....75-77
15. Гулямов Н.Г., Долимов Т.К., Назаров Э.У., Гиясова Г.М. АКТИВНОСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ПЕЧЕНИ И ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ.....78-82
16. Гулямов Н.Г., Имамова И.А., Мирзаева У.Н. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....82-86
17. Жахонгиров Ш.М., Хамзаев Р.А., Коваленко Д.А., Абдиев Ф.Т. ФАУНА И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОСКИТОВ В ОЧАГАХ АНТРОПОНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА УЗБЕКИСТАНА.....86-90
18. Камилов Ф.Х. ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НСV-ИНФЕКЦИИ: ОТ СТАНДАРТНЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ ДО ПРЯМЫХ АНТИВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....90-94
19. Касимова Р.И. ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....94-101
20. Кораев Б.Б. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАНДАРТНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЗ СИНДРОМА ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ КАК ИНСТРУМЕНТ РЕТРОСПЕКТИВНОГО НАДЗОРА.....101-106
21. Курбанов Б.Ж., Абдурахимова З.К., Шамсиева У.А. ТРИАНГУЛЯЦИЯ ДАННЫХ, КАК МЕТОД ОБЪЕДИНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ.....106-113
22. Маматхужаев А.С., Мирзакаримова Д.Б., Валиева Н.М., Каюмов А.М. ИЗУЧЕНИЕ И КОРРЕКЦИЯ СВЁРТЫВАЮЩЕЙСЯ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В.....113-117
23. Маматхужаева А.С., Мирзакаримовой Д.Б., Юлдашева Я.М., Джураева М.Г. ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ЗНАЧЕНИЕ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ИХ ПАТОГЕНЕЗЕ.....117-123
24. Мамедов А.Н. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЁЛОЙ ФОРМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А С НАЛИЧИЕМ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.....123-127
25. Махмудова Д.И., Халилова Г.М., Муллаева Л.Д., Мирзамухамедов Д.М., Рахимов А.Х. ОЦЕНКИ РИСКА В СВЕТЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ

- ПОМОЩИ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОЦЕССА.....128-132
26. Мирзакаримова Д.Б., Юльчибаев М.Р., Юлдашев Я.М., Усарова С.А. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАЧАЛЬНОГО ПЕРИОДА САЛЬМОНЕЛЛЁЗА, ВЫЗЫВАЕМОГО S. TYPHIMURIUM.....132-135
27. Миррахимова Н.М., Ахмедова Х.Ю., Азимов Ш.Р. НЕКОТОРЫЕ ИММУНО-ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТРОГО БРУЦЕЛЛЕЗА.....135-140
28. Мулладжанова К.А., Юльчибаев М.Р., Тухтаназарова Н.С. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА.....140-143
29. Мустанов А.Ю., Абдукахарова М.Ф., Тошбоев Б.Ю., Ньматова Н.Ў. СИЛНИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ.....143-147
30. Ньматова Н.Ў., Саидкасимова Н.С. ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИНИНГ ИЖТИМОЙ МУҲИТГА ОИД ОМИЛЛАРИ.....147-151
31. Облокулов А.Р., Ниязов Г.Э., Облокулов А.А., Нарзиев Б.И. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЛЯМБЛИОЗА У ВЗРОСЛЫХ.....151-156
32. Рахимов Р.Р., Рахимов Р.А., Шарапов С.М., Саидгазиева Х.С. ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ БЕЗЖЕЛТУШНОЙ ФОРМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А.....156-161
33. Рахимов Р.А., Рахимов Р.Р., Валиева Н.Ф. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПОРОГОВ В НАДЗОРЕ ЗА ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А.....162-165
34. Рихсиева Г.М., Таджиев Б.М., Рашидов Ф.А., Алимов М.М. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ.....165-171
35. Садикова Н.М., Мирзажанова Д.Б., Гулямов Н.Г. ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТА ЦИНКА В СЫВОРОТКЕ И НЕЙТРОФИЛАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДАХ БРЮШНОГО ТИФА.....171-177
36. Сайдалиев С.С., Абдушукуров А.А., Ахмедова М.Д., Қосимов О.Ш., Ибрагимов А.А. БРУЦЕЛЛЁЗ ҚЎЗҒАТУВЧИЛАРИНИ АНИҚЛАШ УЧУН ПОЛИМЕРАЗА ЗАНЖИР РЕАКЦИЯСИДАН ФОЙДАЛАНИШ.....177-182
37. Сулейманов С.Ф., Зульфикаров А.Н., Раджабов А.Б., Сулейманова Г.С. ОБ АКТИВАЦИИ ИММУНИТЕТА НА ГИАЛУРОНИДАЗУ.....182-185
38. Таджиев Б.М., Ибрагимова Х.Н., Файзиев Б.О., Ташпулатов С.О., Агзамов О.Ф. ОСОБЕННОСТИ НСV-ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ВИРУСА.....185-190

39. Темирова С.Ё., Ахмедова Х.Ю. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ.....191-196
40. Тилавбердиев Ш.А., Исхаков Э.Д., Бегулова А.А., Исаева Г.Н., Абрарова Д.Р., Рахматова Х.А., Файзуллаева З., Осипова С.О. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ КРИПТОКОККОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В УЗБЕКИСТАНЕ.....196-200
41. Тилавбердиев Ш.А. БОРЬБА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ.....200-206
42. Тойчиев А.Х., Наврузов Б.С., Пазылова Д.У., Осипова С.О. BLASTOCYSTIS HOMINIS: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ.....206-212
43. Ульмасова С.И., Шарапов М.Б. ИСТОРИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРОБЛЕМЫ БЕШЕНСТВА.....212-218
44. Умаров Т.У., Таджиев Б.М., Мирисмоилов М.М., Рашидов Ф.А., Юсупов А.С., Рихсиева Г.М., Алимов М.М. ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ОВГС.....218-223
45. Умиров С. Э., Атабеков Н.С., Халдарова Х. М., Баротова В. Ж., Умаров Ж. Ж., Абдуллаева М.А., Аскаророва Н.И. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ТУБЕРКУЛЁЗОМ.....223-229
46. Хайруллина А.Х. ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ЦИТОЛИЗА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ, А ТАКЖЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С.....229-233
47. Халдарова Х. М., Умиров С. Э., Атабеков Н.С., Баротова В. Ж., Умаров Ж. Ж., Абдуллаева М.А., Аскаророва Н.И., Музраббеков А., Расулева Р. И. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ПРИ АССОЦИИРОВАННОМ ТЕЧЕНИИ С ТУБЕРКУЛЁЗОМ.....233-241
48. Халилова Г.М., Махмудова Д.И., Рахимов А.Х., Муллаева Л.Д., Мирзамухамедов Д.М. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ.....241-246
49. Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Миррахимова Н.М. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ.....246-250
- ПРОЧИЕ:
50. Аскарьянц В.П., Мирхаётов М.М. ИЗМЕНЕНИЕ ВНЕШНЕЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ПЕСТИЦИДОВ.....250-255

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ КИШЕЧНЫХ ПАРАЗИТОЗОВ НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ

Абдиев Ф.Т.<sup>1</sup>, Сувонкулов У.Т.<sup>1</sup>,

Анваров Ж.А.<sup>3</sup>, Раббимова Н.Т.<sup>1</sup>

НИИ медицинской паразитологии им. Л.М. Исаева, г. Самарканд,  
Ташкентская Медицинская Академия

**Ключевые слова:** кожный лейшманиоз, кишечные паразитозы, интерлейкин-4, интерферон-гамма, иммуноферментный анализ.

**Актуальность.** Длительность патологического процесса, отсутствие вакцин и особенности этиотропной терапии кожного лейшманиоза ставят вопрос о своевременной диагностике и эффективном лечении фоновых/сопутствующих заболеваний, которые могут негативно повлиять на течение заболевания. В этом случае можно добиться уменьшения продолжительности патологического процесса и снизить риск развития осложнений. Регионы, эндемичные по кожному лейшманиозу, часто эндемичны и по кишечным паразитозам.

Иммунная система обуславливает защиту от микропаразитов (вирусы, бактерии) и макропаразитов (одноклеточные Protozoa и многоклеточные Metazoa). У человека приобретенная резистентность к *L. major* опосредована Th1 иммунным ответом [1]. Та же самая картина наблюдается и на экспериментальной модели кожного лейшманиоза. При заражении мышей *L. major* было установлено, что резистентность/ восприимчивость к инфекции обусловлена соответственно Th1- и Th2- ответом. Ответ резистентной к *L. major* линии мышей, C57BL/6, характеризуется образованием интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ) в высоких концентрациях. ИФН- $\gamma$  является Th1-цитокином, контролирующим инфекцию, приводя к гибели лейшманий путем активации макрофагов [2,3,4]. У мышей BALB/c, восприимчивых к *L. major*, развивается Th2-ответ с активным продуцированием интерлейкина 4 (ИЛ-4), что сопровождается прогрессированием инфекции [5]. Роль ИЛ-4 подтверждается и экспериментально: введение моноклональных АТ к ИЛ-4 мышам BALB/c, зараженным *L. brasiliensis*, приводило к уменьшению объема лейшманиозных поражений и паразитарной нагрузки [6], что согласуется с данными [7] о способности ИЛ-4 уменьшать приток лимфоцитов в воспаленную/ инфицированную кожу зараженных *L. major* мышей и ограничивать клиренс паразитов.

В последние годы на экспериментальной модели (мыши) установлена роль ИЛ-10 в контроле *L. major*: ИЛ-10 оказывает противовоспалительный эффект, угнетая фагоцитоз, экспрессию МНС-антигенов II класса и секрецию провоспалительных цитокинов макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-10 облегчает распространение лейшманий и играет важную роль в прогрессировании лейшманиоза, особенно на ранних стадиях инфекции. Соотношение ИФН- $\gamma$  /ИЛ-10 является надежным прогностическим признаком эффективности вакцинных препаратов [8].

Установлена протективная роль ФНО- $\alpha$  в иммунитете к КЛ, подтвержденная повышенной восприимчивостью к *L. major* лиц, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$  [9]. В то же время использование ингибитора ФНО- $\alpha$  пентоксифиллина в эндемичном по

лейшманиозу районе Бразилии приводило к более быстрому заживлению лейшманиом и повышало показатель эффективности лечения [10].

ИЛ-4 (Th2-цитокин) угнетает пролиферацию Th1-лимфоцитов и продукцию ИФН- $\gamma$ , способствуя уклонению паразитов от протективных иммунных реакций и хронизации заболевания [11,12,13,14]. На роль ИФН- $\gamma$  в протективном иммунитете при кожном лейшманиозе указывают данные [15]. Инкубируя лейкоциты периферической крови больных зоонозным кожным лейшманиозом с антигенами *L. major*, установили более высокую секрецию ИФН- $\gamma$  у больных зоонозным кожным лейшманиозом с активными и заживающими лейшманиомами, чем у больных хроническим зоонозным кожным лейшманиозом с незаживающими лейшманиомами [16].

Анализ цитокинового профиля у больных зоонозным кожным лейшманиозом с хроническим течением и относительно быстрым заживлением лейшманиом показал достоверно более высокий уровень ИЛ-4 у больных КЛ, причем уровень ИЛ-4 у лиц с хроническим течением и отсутствием заживления был достоверно выше, чем у больных с зажившими лейшманиомами. В то же время достоверных отличий в концентрации ИФН- $\gamma$  в этих группах не обнаружено [17].

Отличительной чертой гельминтозов является выраженный Th2 –ответ, что продемонстрировано и на экспериментальных моделях, и при заболеваниях человека [18, 19, 20].

Оппозитный характер протективного иммунного ответа при лейшманиозе и гельминтозах предполагает негативное влияние последних на течение лейшманиоза, что подтвердилось в ряде исследований.

Лейшманиоз, вызванный *L. major*, и *L. mexicana*, у мышей, предварительно зараженных цестодой *Taenia crassiceps*, характеризовался высоким уровнем паразитемии и большим размером лейшманиом. Существенных изменений в продукции лимфоцитами ИФН- $\gamma$  в ответ на стимуляцию антигенами лейшманий не наблюдали, но отмечался достоверно более высокий синтез ИЛ-4. У животных с ко-инфекцией был повышен уровень IgG1 антител и общего сывороточного IgE. Присутствие цестод снижало лейшманицидную активность макрофагов [21]. Аналогичные результаты были получены [22]: заражение мышей *S. mansoni* замедляло заживление язв, вызванных *L. major*, снижая уровень индуцированного лейшманиями ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и оксида азота при высокой продукции ИЛ-4. У стимулированных ИФН- $\gamma$  макрофагов, выделенных от зараженных *S. mansoni* мышей, была снижена лейшманицидная активность. Сопутствующие гельминтозы (*S. mansoni*, *A. lumbricoides*, *T. trichuris*) удлиняли течение кожного лейшманиоза, вызываемого *L. brasiliensis*, у людей в эндемичном по кожно-слизистому лейшманиозу районе, снижали эффективность пятиявалентной сурьмы, стимулировали Th2-ответ и повышали уровень общего сывороточного IgE [23]. Антигены *S. mansoni* изменяли *in vitro* цитокиновый ответ лимфоцитов больных КЛ на антигены *L. major*: у 37-50% больных снижался синтез ИФН- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , уровень ИЛ-10 и ИЛ-5 существенно не менялся. У больных КЛ, у которых антигены *S. mansoni* не снижали продукцию ИФН- $\gamma$ , размеры лейшманиом были меньше. Различия в синтезе ФНО- $\alpha$  не отражались на клинической манифестации кожного лейшманиоза [24].

Вместе с тем, *Strongyloides* существенно не влияли на течение кожного лейшманиоза, вызванного *L. major*, несмотря на частичную супрессию Th1-ответа, вызванную нематодами [25, 26], а другие авторы указывают на отсутствие изменений в

течении кожного лейшманиоза после элиминации кишечных гельминтов в результате антипаразитарной терапии [27].

Работы по влиянию кишечных паразитозов на течение кожного лейшманиоза и изменения цитокинового профиля немногочисленны, а полученные результаты в определенной степени противоречивы. Достоверная информация о влиянии сопутствующих гельминтозов и их излечения на течение кожного лейшманиоза может привести к сокращению длительности течения заболевания, снижению интенсивности его манифестации и случаев осложнений бактериальной этиологии благодаря своевременной диагностике и адекватной терапии сопутствующих паразитозов.

**Цель работы.** Выявление частоты встречаемости кишечных паразитозов у больных кожным лейшманиозом и оценка их влияния на иммунный статус больных.

**Материалы и методы.** Нами были обследованы больные кожным лейшманиозом на кишечные паразиты концентрационным методом Ritchie. Общее количество больных – 28 человек. Также определяли уровень ИЛ-4 и ИФН-гамма с помощью «sandwich» варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Контрольная группа (здоровые лица) включала 15 человек

**Результаты и обсуждение.** Уровень зараженности кишечными паразитами больных кожным лейшманиозом был высоким, составляя в сумме 54,9%. Максимальные показатели зараженности были обнаружены для лямблий, аскарид и остриц, соответственно 24,1% , 17,2% и 10,3%. Частота зараженности карликовым цепнем – 3,4%.

Средний показатель ИФН-гамма у больных кожным лейшманиозом составил 123,5 пг/мл. Средний показатель ИФН-гамма у здоровых лиц составил 137,9 пг/мл.

При обследовании на ИЛ-4 получены следующие результаты: больные с аскаридозом -  $25,3 \pm 8,2$  пг/ мл, больные с лямблиозом -  $19,8 \pm 7,5$  пг/ мл, больные с лейшманиозом –  $10,1 \pm 2,4$  пг/мл, средняя величина ИЛ-4 в контрольной группе –  $2,7 \pm 0,9$  пг/мл.

Уровень ИЛ-4 у больных кожным лейшманиозом с сопутствующими кишечными паразитозами был достоверно выше. При определении уровня сывороточных интерлейкинов было установлено, что заражение кишечными паразитами, особенно аскаридами, приводило к достоверному повышению уровня ИЛ-4, который тормозит процессы заживления лейшманиом.

**Выводы.** У больных кожным лейшманиозом с сопутствующими кишечными паразитозами достоверно повышен уровень ИЛ-4, что указывает на снижение способности организма контролировать/элиминировать лейшманию.

В условиях региона, эндемичного по кишечным паразитозам, целесообразно проводить их диагностику и лечение у больных кожным лейшманиозом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tripathi P, Singh V, Naik S (2007) Immune response to leishmania: paradox rather than paradigm// FEMS Immunol Med Microbiol 51: 229–242 [[PubMed](#)]
2. Sacks D, Noben-Trauth N (2002) The immunology of susceptibility and resistance to Leishmania major in mice. Nat Rev Immunol 2: 845–858
3. Reiner SL, Locksley RM. The regulation of immunity to Leishmania Mayor. Ann Rev Immunol. 1995; 13:151-177

4. Scott P, Artis D, Uzonna J, Zaph C (2004) The development of effector and memory T cells in cutaneous leishmaniasis: the implications for vaccine development// *Immunol Rev* 201: 318–338
5. Launois P, Louis JA, Milon G (1997) The fate and persistence of *Leishmania major* in mice of different genetic backgrounds: an example of exploitation of the immune system by intracellular parasites. *Parasitology* 115 Suppl: S25–S32
6. [Costa DL](#), [Carregaro V](#), [Lima-Júnior DS](#), et al. BALB/c mice infected with antimony treatment refractory isolate of *Leishmania braziliensis* present severe lesions due to IL-4 production// [PLoS Negl Trop Dis](#). 2011 Mar 1;5(3):e965. doi: 10.1371/journal.pntd.0000965.
7. Lazarski Ch.A., Ford J., Katzman Sh.D. et al., IL-4 attenuates Th1-associated chemokine expression and Th1 trafficking to inflamed tissues and limits pathogen clearance // *PloS One*. 2013; 8 (8):e71949
8. Schwarz T., Remet K., Nahrendorf W. et al. T-cell derived IL-10 determines leishmaniasis disease outcome and is suppressed by a dendritic cell based vaccine // *PLOS Pathog*. 2013; 9(56):e1003-476.2013)
9. Neumayr A.L., Morizot G., Visser L.G. et al. Clinical aspects and management of cutaneous leishmaniasis in rheumatoid patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2013. ; 11(6):412-420.
10. Lessa HA, Machado P, Lima F. et al. [Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony.](#)// *Am J Trop Med Hyg*. 2001 Aug;65(2):87-89.
11. Reiner SL, Locksley RM. The regulation of immunity to *Leishmania* Mayor. *Ann Rev Immunol*. 1995; 13:151-177.
12. Alexander J, Bryson K. T helper (h)1/Th2 and *Leishmania*: paradox rather than paradigm// [Immunol Lett](#). 2005 Jun 15;99(1):17-23. Epub 2005 Feb 17.
13. Castellano LR, Filho DC, Argiro L, Dessein H, Prato A, Dessein A, et al. Th1/Th2 immune responses are associated with active cutaneous *Leishmaniasis* and clinical cure is associated with strong interferon – gamma production// *Hum immunol*. 2009;99:17-23
14. Choi BS, Kropf P. Evaluation of T cell responses in healing and nonhealing *Leishmaniasis* reveals difference in T helper cell polarization ex vivo and vitro// *Parasite Immunol*. 2009;31:199-209
15. Harms G., Zwinngenberger K., Chahade A.K. et al. Effects of intradermal gamma-interferon in cutaneous leishmaniasis // *Lancet*. 1989; 1(8650): 1287-1292.
16. Ajdary S., Riazi–Rad F., Alihomomadian M.H. et al. Immune response to *Leishmanua* antigen in anthroponotic cutaneous leishmaniasis // *Parasite Imunol*. 1999; 21:423-431.
17. Taheri A.R., Govonlo V.M., Nahidi Y. et al. Plasma levels of interleukin-4 and interferon- $\gamma$  in patients with chronic or healed cutaneous leishmaniasis // *Iran J. Basic Med. Sci*.2014 Mar; 17 (3):216-219.
18. McKee AS, Pearce EJ. [CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development.](#)// *J Immunol*. 2004 Jul 15;173(2):1224-31
9. Anthony R.M., Rutitzky LK.I., Urban J.F. et al. Protective immune mechanisms in helminth infection // *Nat. Rev.Immunol*. 2007; 7; 975-987
20. Maizels R.,Hewitson J.P., Smith K. Susceptibility and immunity to helminth parasites //*Current Opinion in Immunology*. -2012; 24: 459-466.

21. Rodriguez-Sosa M., Rivera-Montiya I., Espinosa A. et al. Acute cysticercosis favors rapid and more severe lesions caused by *Leishmania major* and *Leishmania mexicana* infection, a role for alternative activated macrophages // *Cell. Immunol.* 2006; 242(2):61-71
22. La Flamme A.C., Scott P., Pearce E.J. Schistosomiasis delays lesion resolution during *Leishmania major* infection by impairing parasite killing my macrophages // *Parasite Immunol.*-2002; 24 (7): 339-345.
23. O'Neill S.E., Guimaraes L.H., Machado P.R. et al. Influence of Hwlminth infections on the clinical course of and immune response to *Leishmania brasiliensis* cutaneous leishmaniasis // *J. Infectious Dis.* 2007. – Vol. 195, issue 1. P. 142-148.
24. Bafica A.M., Cardoso L., Oliveira S.C. et al. *Schistosoma mansoni* antigens alter the cytokine response invitro during cutaneous leishmaniasis // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2011; 106(7):8565-863.
25. Yoshida A., Maruyama H., Yabu Y. et al. Immune response against protozoal and nemadodal infection in mice with underlying *Schistosoma mansoni* infection // *Parasitol. Int.* 19i99; 48; (1):73-79.
26. KOLBAUM J., RITTER ., ZIMARA N. ET AL. Efficient control of *Leishmania* and *Strongyloides* despite partial suppression nematode-induced Th2-response in co-0infected mice // *Parasite Immunol.* - 2011; 33(4):226-235.
27. La Flamme A.C., Scott P., Pearce E.J. Schistosomiasis delays lesion resolution during *Leishmania major* infection by impairing parasite killing my macrophages // *Parasite Immunol.*-2002; 24 (7): 339-345.

## РЕЗЮМЕ

### ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ КИШЕЧНЫХ ПАРАЗИТОВ НА ИММУННЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ

**Абдиев Ф.Т., Сувонкулов У.Т., Анваров Ж.А., Раббимова Н.Т.**

Больные кожным лейшманиозом были обследованы на кишечные паразитозы методом *Ritchii*. Также было проведено определение уровня интерлейкина-4 и интерферон-гамма методом ИФА. Уровень зараженности паразитозами больных кожным лейшманиозом был высоким, составляя в сумме 54,9%. У больных кожным лейшманиозом с сопутствующими кишечными паразитозами установлено достоверное повышение уровня ИЛ-4, снижающего процессы заживления язв.

## ХУЛОСА

### ЁНДОШ ИЧАК ПАРАЗИТОЗЛАРИНИ ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРДАР ИММУН ХОЛАТИГА ТАСИРИНИ БАХОЛАШ

**Абдиев Ф.Т., Сувонкулов У.Т., Анваров Ж.А., Раббимова Н.Т.**

Тери лейшманиози билан касалланган беморлар ичак паразитларга *Ritchii* усулида текширилган. Шу билан бирга ИФТ усулида ИЛ-4 ва ИФН-гамма га текширилган. Ичак паразитозлар билан зарарлантириш курсатгичи 54,9% булган. Тери лейшманиози, ёндош ичак паразитозлари билан касалланган беморларда ИЛ-4 курсатгичлари ишонарли баланд булган, ушбу холат ярани битиш жараёнини секинлаштиради.

## SUMMARY

### THE EVALUATION OF INTESTINAL PARASITES' INFLUENCE IN IMMUNE CONDITION OF THE PATIENTS WITH CUTANEOUS LEISHMANIASIS

Abdiev F.T., Suvonkulov U.T., Anvarov J.A., Rabbimova N.T.

The patients suffered from cutaneous leishmaniasis were examined for intestinal parasites by Ritchii method. The level of IL-4 and IFN- $\gamma$  was determine in ELISA. The prevalence of of intestinal parasites in patients with cutaneous leishmaniasis was 54,9%. The patients suffered by cutaneous leishmaniasis with intestinal parasites have significantly increased level of IL-4, decelerating processes of ulcers healing..

УДК: 616.36-002.14:575.22(575.1)

### ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В С УЧЕТОМ ГЕНОТИПОВ, ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ В УЗБЕКИСТАНЕ

Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С.,  
Асилова М.У., Локтева Л.М.

Научно-исследовательский институт вирусологии МЗ РУз.

**Ключевые слова:** ВГ В, генотипы.

**Актуальность.** Вирусные гепатиты с парентеральной передачей инфекции остаются серьезной проблемой во всем мире и в том числе в республике Узбекистан. Лидирующее положение среди гепатитов с парентеральным путем передачи в ЦентральноАзиатском регионе занимает HBV инфекция, в связи с высоким уровнем заболеваемости, тяжестью осложнений, приводящих к значительной инвалидизации и летальности [2].

Всего на планете вирусом гепатита В (HBV) инфицировано более 2 миллиардов человек, большая часть которкх (более 95%) выздоравливает с приобретением иммунитета. От 1 до 5% случаев выявления инфекции приходится на долю вирусоносителей с хронической формой инфекции [4]. Это приблизительно 350 миллионов носителей вируса гепатита во всем мире. [5].

На уровне ДНК вирусы гепатита В (HBV) очень гетерогенны и могут быть распределены по 8 классам от А до Н, различия между которыми составляют более 8% [5, 9]. Доказано, что каждый определенный генотип HBV связан с определенным географическим регионом. Например, генотипы В и С преобладают в Азии, генотип Е в западной Африке, генотип F в Центральной и Южной Америке, генотип G в Соединенных Штатах Америки и во Франции. Кроме того, генотипы HBV могут обладать различными биологическими свойствами, а вызываемый ими инфекционный процесс может сопровождаться различными клиническими проявлениями. Так, например, инфекция, вызванная HBV генотипов В и С, коррелирует с повреждением печени; а инфекция, обусловленная HBV генотипа А, эффективно излечивается терапевтическими методами с использованием интерферона [5].

Другая группа авторов, но также под руководством Sanchez-Tapias J.M., et al. изучила влияние генотипа вируса гепатита В на клиническое течение хронического вирусного гепатита В. Среди больных преобладали генотипы А (52%), D (35%) и F (7%).

Устойчивая биохимическая ремиссия чаще наблюдалась при генотипе А. Сероконверсия HbeAg в анти-Hbe не коррелировала с видом генотипа, но была более устойчива при генотипе А, в сравнении с наличием генотипов D или F. В тоже время смерть от печеночной недостаточности чаще ассоциировалась с генотипом F [7].

По данным литературы, стойкий ответ на противовирусную терапию при генотипах вируса А и В достигает 40%, при генотипе С-15%, при генотипе D не превышает 10% [1].

В Узбекистане были единичные исследования по определению генотипа HBV инфекции [2].

**Цель исследования:** Определение распространенности генотипов HBV в Узбекистане.

**Материалы и методы исследования** Обследовано 93 больных с верифицированным диагнозом хронический гепатит В (ХГВ) различной степени активности, проживающих в республике. Больные были обследованы на базе клиники НИИ Вирусологии МЗ РУз. Для подтверждения диагноза и определения степени активности процесса наряду с клиническими, эпидемиологическими данными, использовались результаты биохимических, серологических, инструментальных (УЗИ, эластография печени, МРТ брюшной полости) методы исследований.

Генотипы HBV исследовали в Референс лаборатории НИИ Вирусологии МЗ РУз. Выявление и дифференциацию генотипов А, В, С, D вируса гепатита В (HBV) проводили в клиническом материале (плазма крови) методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием набора реагентов «АмплиСенс HBV-генотип-FL» (Россия).

Всем DNA HBV позитивным больным было проведено генотипирование вируса гепатита В. У 28 пациентов, генотип вируса не установлен, в связи с низким уровнем DNA HBV. У остальных 65 больных определен генотип HBV.

**Результаты исследований.** Диагноз хронического вирусного гепатита впервые установлен у 15764,0 в 2014 г, у 16979,0 человек в 2015 г., что составило 51,25 и 54,25 человек соответственно на 100000 населения. Истинная распространенность хронического вирусного гепатита значительно выше, так как часть хронических гепатитов не регистрируется из-за скудности клинической симптоматики или бессимптомного течения заболевания, и обнаруживаются случайно при обследовании по поводу других заболеваний.

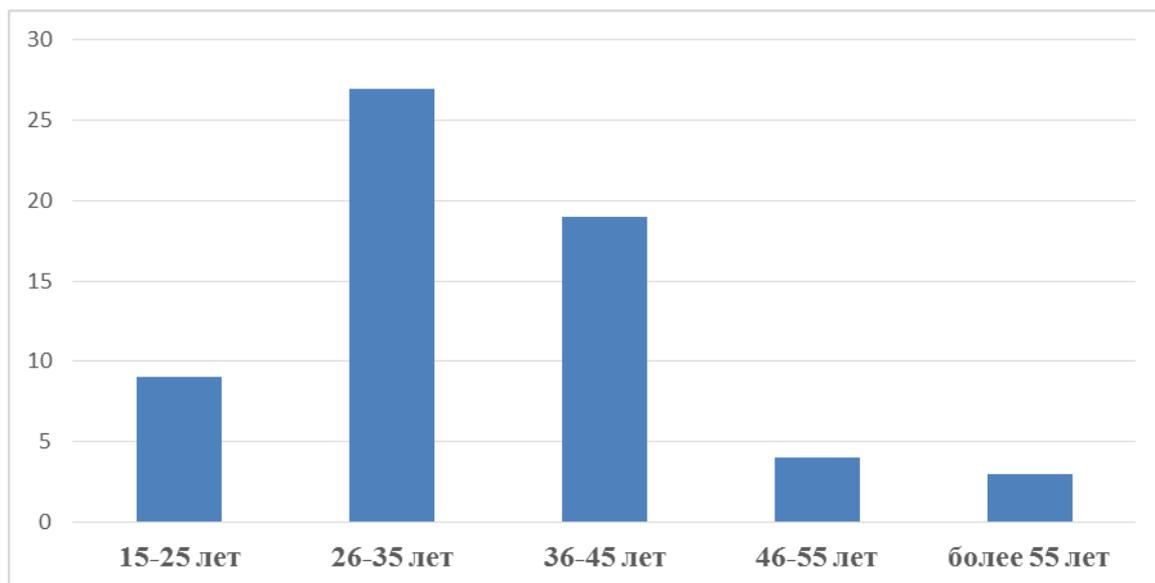
У больных ХГВ, проживающих в Республике Узбекистан выявлены два генотипа HBV. У 63 (96,9%) человек обнаружен генотип D, у 2 (3,1%) -генотип А.

Средний возраст на момент выявления генотипов HBV составил 34,9 лет. На рисунке 1 представлено распределение HBV, ратифицированных по возрасту.

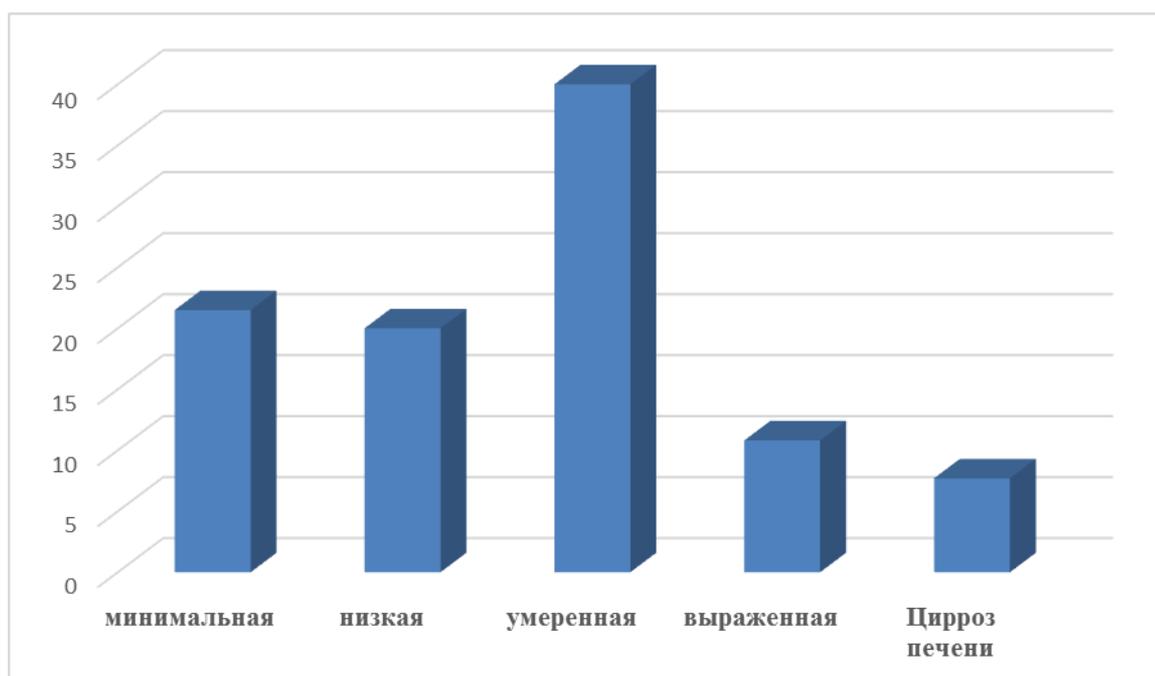
Анализ путей инфицирования выявил превалирование назокомиального заражения медицинскими инструментами у 24 (36,9%), при употреблении наркотиков 1 (1,5%), у 17 (26,2%), посещения стоматолога 10 (15,4%), половой путь у 6 (9,2%), перинатальный путь инфицирования установлен у 4 (6,2%), бытовым путем у 3 (4,6%) обследованных.

На рисунке 2 представлены клинические характеристики D генотипа вируса хронического гепатита В.

Минимальная степень была у 21,5%, низкая – 20,0%, умеренная – 40,0%, выраженная - 10,8%, ЦП у 7,7% обследованных пациентов.



**Рис. 1. Распределение HBV генотипа D по возрасту**



**Рис. 2. Степень активности процесса при D генотипе вируса ХГВ**

Таким образом, внутри одного генотипа могут иметь место значительные различия в течение заболевания. При генотипе D HBV уровень вирусной нагрузки в среднем составил  $1,6 \times 10^3$  МЕ\* HBV/мл. Уровень активности АлАТ при первичном обращении составил в среднем  $49,3 \pm 0,4$  МЕ.

Ряд исследований выявили связь между генотипом HBV и выздоровлением, частотой хронизации и осложнениями, однако выборка больных в этих исследованиях небольшая и результаты требуют подтверждения. Связь различных генотипов с клиникой,

хронизацией процесса, с неблагоприятными исходами, с уровнем вирусной репродукции, мутациями в геноме мы определить не можем, так как имеем в основном генотип D.

Противовирусная терапия была проведена у 12 больных гепатитом В аналогами нуклеозидов. Эффективность лечения была отмечена у 7 (58,3%) больных. На лечение не ответили 3 (25,0%) больных и еще у 2 (16,7%) был зарегистрирован рецидив, через 4-6 месяцев после прекращения лечения.

**Обсуждение полученных результатов.** В процессе исследований последних лет открыто 8 генотипов HBV (от «А» до «Н»), которые влияют на клиническое течение болезни и эффективность противовирусной терапии [6, 8]. Так, при лечении препаратами интерферона альфа больных хроническим ВГВ положительный вирусологический ответ чаще отмечают у больных с генотипами А и В (до 40%), реже — при генотипе D (до 10%). Генотипы HBV неравномерно распространены по Земному шару. Генотип А выделяют преимущественно в Северной Европе и Америке, генотипы В и С — в Азии и Японии, генотип D — в Южной Европе, на Ближнем Востоке и в России [7]. В настоящее время в России определение генотипов вируса, не является рутинным методом исследования. По данным ряда авторов, изучение генотипов HBV у 325 пациентов г. Казань и г. Альметьевск показало превалирование генотипа D в 83,75% случаев. Циркулирующие в мире штаммы HBV неоднородны по антигенной характеристике HBsAg [3].

Обследовано 93 больных, проживающих в республике с верифицированным диагнозом хронический гепатит В (ХГВ) различной степени активности. У больных ХГВ, проживающих в Республике Узбекистан выявлены два генотипа HBV. У 63 (96,9%) человек обнаружен генотип D, у 2 (3,1%) -генотип А.

**Выводы:** В республике Узбекистан преобладающим является генотип D (96,9%). Генотип А обнаружен только у 3,1% пациентов.

Даже внутри одного генотипа могут иметь место значительные различия вирусологических характеристик и клинического течения заболевания.

Необходимо провести исследования с привлечением достаточного числа пациентов для определения генотипов вируса гепатита В для корректных заключений о роли генотипов в исходах заболевания и эффективности лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко А.Л. Исходы и лечение хронического гепатита В./Инфекционные болезни, 2005.-Т.3.-№4.-С.44-52.
2. Даминов Т.А., Камиллов А.И., Туйчиев Л.Н., Хегай Т.Р. Клинико-эпидемиологические аспекты генотипов вируса гепатита В, встречающихся в Узбекистане.- Вопросы современной педиатрии, 2003.-Т.2.-№3.-С.98-100.
- 3.Фазылов В.Х., Якупова Ф.М. Семейные очаги хронического вирусного гепатита В: эпидемиологические характеристики и результаты иммунопрофилактики. // Общественное здоровье и здравоохранение, 2008. - №3. - С. 31-34.
- 4.Fagan E.A., Harrison T.J. Viral hepatitis. A handbook for clinicians and scientists. New York: Springer Verlag, 2000: 233- 67.
- 5.Maeshiro T., Arakaki S., Watanabe T. et al. Different natural courses of chronic hepatitis B with genotypes B and C after the fourth decade of life // World J. Gastroenterol., 2007, September 14. - Vol. 13. - P. 4560-4565.

- 6.Hou J., Liu Z., Gu F. Epidemiology and prevention of hepatitis B virus infection. / Int. J. Med. Sci., 2005.- (1).- P. 50-57.
- 7.Sancher-Tapias E.T., Costa J., Mas A. et al. Influence of hepatitis B virus genotype in long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients // Gastroenterology. - 2002. - Vol. 18. - P. 1848-1856.
- 8.Schaefer S. Hepatitis B virus: significance of genotypes // J. Viral. Hepat. - 2005. - Vol. 12. - P. 111-124.
- 9.Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact./ J. Clin. Virol., 2005 Feb; 32(2): 102-112.

### РЕЗЮМЕ

Изучено распространение генотипов HBV в Республике Узбекистан. Обследовано 93 больных с верифицированным диагнозом хронический гепатит В различной степени активности.

У больных хроническим гепатитом В, проживающих в Республике Узбекистан выявлены два генотипа HBV. У 63 (96,9%) человек обнаружен генотип D, у 2 (3,1%) - генотип А.

### ХУЛОСА

Ўзбекистон Республикасида HBV генотипларининг тарқалганлиги ўрганилди. Фаоллик даражаси хар хил бўлган сурункали гепатит В ташхиси қўйилган 93 бемор кўриқдан ўтказилди.

Республикада яшовчи сурункали гепатит В беморларда HBV нинг икки генотипи аниқланди. 63 (96,9%) одамда D генотипи топилган, 2 (3,1%) да – А генотипи.

### SUMMARY

Investigated the distribution of HBV genotypes in the Republic of Uzbekistan. A total of 93 patients with a verified diagnosis of chronic hepatitis B were examined with different degrees of activity.

Patients with chronic hepatitis B, residing in the Republic of Uzbekistan identified two genotypes of HBV. In 63 (96.9%) patients found genotype D, in 2 (3.1%) -genotype A.

## ГЕМОКОНТАКТ ВИРУСЛИ ИНФЕКЦИЯЛАР ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ ХУСУСИЯТЛАРИ

Абдукахарова М.Ф., Расулов Ш.М., Пулатов Ш.К.  
Тошкент Тиббиёт Академияси

Инсоният олдида бир қанча глобал муаммолар мавжуд. Она заминимизнинг келажаги ушбу муаммоларни бартараф этишга узвий боғлиқдир. ОИВ/ОИТС худди уруш каби, инсоният ҳаётига тўсатдан кириб келди ва ҳамон ҳужум қилишни давом эттириб, янги ва янги давлатлар ҳамда худудлар ишғол этиб шикастлаб бормоқда.

XX асрнинг сўнгги даври ва XXI аср биринчи ўн йиллиги оммавий юкумли касалликларга қарши курашда муайян муваффақиятларга эришилганлиги билан характерланади. Шуни таъкидлаш керак-ки, бугунги кунда, юкумли касалликларга қарши

кураш учун олиб бориладиган юқори самрага эга чора-тадбирлар ва саъй-ҳаракатларга қарамай, юқумли ва паразитар касалликлар кўпайиш, нафақат камайиши кузатилмоқда [1, 10, 11, 12].

Ҳозирги вақтда дунё бўйича одамларнинг ўлимига сабаб бўладиган юқумли касалликларнинг етакчи ўнлиги таркибига В ва С вирусли гепатитлар ҳамда ОИВ-инфекцияси киради [1, 5, 7, 10, 11, 12].

Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг расмий маълумотларига биноан дунё бўйича бир йил давомида 12 миллиарддан ортиқ инъекция амалга оширилади (БЖССТ-2010 й.). Бир йилда ушбу инъекциялар туфайли 8-16 миллион киши – ВГВ, 2,3-4,7 миллион киши – ВГС ва 80-160 минг шахс - ОИВ инфекцияси билан зарарланиши аниқланган.

ЮНЭЙДС маълумотларига кўра, жаҳонда ОИВ – инфекциясининг эпидемияси бошлангандан буён шу кунга қадар кумулятив сони 75 миллион кишини ташкил этган.

Гемоконтакт механизм билан тарқаладиган юқумли касалликлар муаммосининг долзарблиги ижтимоий, иқтисодий ва эпидемиологик кўрсаткичлар мажмуаси билан белгиланади.

Даволаш профилактика муасасаларига тиббий ёрдам олиш учун мурожаат қилаётган беморларнинг гемоконтакт вирусли инфекциялар билан зарарланиш эҳтимолининг ўсиб бориши, ушбу касалликларнинг ДПМ беморлари ва тиббиёт ходимлари, айниқса шошилишчи тиббий ёрдам кўрсатувчи тиббиёт ходимлари ўртасида тарқалиш хавфини кескин оширади. Ушбу вазият, соғлиқни сақлаш муассасаларида ўтказиладиган бошқа барча тадбирлар қаторида беморларни қабул қилиш, жойлаштириш, ОИТС касаллигининг клиник кўринишлари намоён бўлган ва касалланган шахслар сонинг кескин ортиб бориши натижасида беморларга тезкор ва сифатли тиббий ёрдам кўрсатишга тайёр мутахассис кадрлар тайёрлаш учун тегишли шарт-шароитлар яратишни талаб қилади [2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12].

Амалга оширилган тадқиқотларда Ўзбекистон Республикасида гемоконтакт инфекциялари билан касалланишнинг ретроспектив эпидемиологик таҳлили, хавфли гуруҳлар орасида тарқалганлиги, эпидемиологик назорат ва профилактикасини такомиллаштириш йўллари ишлаб чиқиш бўйича эпидемиологик таҳлил натижаларига илмий асосланган ҳолда амалий тавсиялар тўлиқ берилмаган.

Юқорида баён этилган фикрлар гемоконтакт инфекциялари, хусусан ОИВ-инфекцияси, вирусли В ва С гепатитларининг эпидемиологик хусусиятларини чуқур ўрганиш, ушбу инфекцияга қарши кураш бўйича тадбирлар тизимида улардан мақсадли фойдаланишга йўналтирилган изланишларни ўтказиш зарурлигини тақозо этади.

**Тадқиқот мақсади:** Республика даволаш профилактика муассасаларида гемоконтакт вирусли инфекциялар тарқалганлигининг эпидемиологик хусусиятларини ўрганиш ва унинг профилактикасини такомиллаштириш.

#### **Тадқиқот материаллари ва усуллари**

Ўзбекистон Республикаси ССВ ва ЎЗР ДСЭНМининг гемоконтакт вирусли инфекциялар (вирусли гепатит В ва С) билан касалланиш ҳақидаги расмий ҳисоботлари. Ушбу илмий иш бажарилишида эпидемиологик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

## **Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси**

Олиб борилган эпидемиологик таҳлиллар натижалари расмий рўйхатга олинган гемоконтакт инфекциялар (ОИВ-инфекцияси, вирусли гепатит В ва С) Республика ДПМ ҳудудларида мавжудлигини кўрсатди.

Гемоконтакт инфекциялар (ОИВ-инфекцияси, вирусли гепатит В ва С) яширин даврининг давомийлиги, касалликнинг ўткир шакилларининг сурункали ҳолатга ўтиши ва сурункали вирус ташувчиликнинг шакилланиши беморнинг атрофдаги шахсларга нисбатан хавфини узоқ муддат давом этишини таъминлайди. Ушбу ҳолат эса эпидемик жараён сақланиб туришини ва кўзгатувчининг биологик тур сифатида сақланиб туришини таъминлайди, яъни бемор ва вирус ташувчилар турли тиббий муолажалар орқали янги касаллик ҳолатларини келтириб чиқаради. Бундан ташқари гемоконтакт инфекциялар билан касалланган беморларда касаллик оқибатида келиб чиққан асоратлар натижасида (оппортунистик касалликларнинг кўшилиши, цирроз ва гепатоцеллюляр карциноманинг шаклланиши) ўлим ҳолатлари кўпайиши кузатилади.

Ўзбекистон Республикасида вирусли гепатитлар билан касалланишнинг кўп йиллик динамикаси 1991-2015 й.й. ўрганиб чиқилди ва вирусли гепатитларга қарши олиб борилган самарали чора-тадбирлар натижасида жами вирусли гепатитлар – 8,1 маротаба, ВГА - 6,4 маротаба ва ВГВ – 131,8 маротабага камайтирилишига эришилганлиги кузатилди.

Барча ёш гуруҳлари ўртасида иммунопрофилактика воситалари ёрдамида бошқариладиган касалликларга қарши аҳоли ўртасида олиб брилган эмлашлар қамрови 98-99,7% ташкил этилганлиги натижасида аҳоли орасида ушбу касалликларни камайтиришга ва баъзи бирларини буткул тугатишга эришилди. Шулар қаторида аҳолининг ВГВ билан касалланиш кўрсаткичларини ҳам 32,9% фойизга камайтирилди.

Республика бўйича ОИВ – инфекциясига текширилганлар 2004 – йилда 679,0 минг нафар, 2009 – йилда 1250,2 минг нафар, 2014 – йилда 3237,5 минг нафарни ташкил этган. ОИВ – инфекциясининг аниқланиши йиллар давомида бир хил қайд этилмаган. 2003 – 2006 йилларда касалликнинг ўсиш даражаси секинлашиб, 2007 – 2008 йилларда энг юқори даражада аниқланган, 2009 – 2014 йилларга келиб, ОИВ – инфекциясининг аниқланиш кўрсаткичи камая бошлаган.

ОИВ – инфекцияси билан 2004 йилдан 2015 йилгача аниқланган касалликлар сонини республикамизнинг турли ҳудудлари бўйича таҳлил қилганимизда касалланиш кўрсаткичи республиканинг ҳудудларида бир хил қайд этилмаганлиги кузатилди. Тошкент шаҳри, Тошкент вилояти, Самарқанд, Андижон, Сирдарё ва Сурхондарё вилоятларида касалланиш кўрсаткичи юқори даражада, қолган вилоятларда ва Қорақалпоғистон Республикасида касалланиш даражаси камроқ қайд этилган. Тошкент шаҳри ва Тошкент вилоятида касалланишлар сонининг кўплигини куйидаги сабабларда деб биламиз: Тошкент шаҳри республикамизнинг маркази бўлганлиги учун аҳоли зич жойлашган, барча дипломатик ва бошқа турли иш масалаларида келиб кетувчилар сони кўп. Тошкент шаҳрида турли миллат вакиллари яшайди ва шу билан бирга Европа маданиятига тақлид қилиш шаҳарда кўпроқ (турли хил татуировкалар қилиш, йигит қизларнинг маникюр, педикюр хизматларидан фойдаланиши).

Ўзбекистон Республикаси бўйича ВГВ билан касалланиш кўрсаткичи 2004-2015 йилларда ўртача 100 минг аҳоли сонига 6,58 ни ташкил этган бўлса, Навоий (9,19), Тошкент (8,73), Наманган (8,28), Бухоро (8,04) вилоятларда республикага нисбатан юқори

кўрсаткич қайд қилинган. Фарғона (7,41), Сирдарё (7,12), Самарқанд (7,08) вилоятларида, республика кўрсаткичига яқин кўрсаткич қайд қилинган Қарақалпоғистон Республикаси (6,44), Андижон (6,62), Тошкент шаҳри (5,27), Сурхондарё (4,82), Қашқадарё (4,77), Хоразм (3,83) ва Жиззах (2,92) вилоятларида республикага нисбатан кам касалланиш кўрсаткичлари қайд этилганлиги аниқланди.

Республикамизда 2004-2015 йилларда шаҳар аҳолисининг гепатит В билан касалланиш кўрсаткичи 27,06 дан 1,42 гача пасайган, яъни 12 йил давомида касалланиш кўрсаткичи 10,2 мартабага камайган. Болалар орасида ВГВ касаллиги билан касалланиш кўрсаткичи шаҳарларда қишлоқ аҳолисига нисбатан тегишлича кўпроқ 10,2 ва 7 мартаба пасайганлиги қайд қилинди.

#### Жадвал 1.

#### В ва С вирусли гепатитларнинг юқиш йўллари ва омиллари (2004-2015 й.й.)

№	Юқиш йўллари ва омиллари	%
1	ДПМ ларда (инъекция орқали)	18,9
2	Маиший зарарланиш	12
3	Стоматологик амалиётларда	9,6
4	Хирургияда	5,3
5	Лабораторияда	3,1
6	Акушерлик ва гинекологияда	2,3
7	Қон ва унинг препаратлари орқали	4
8	Бошқаларда	20,7
9	Аниқланмаган	24,2

Вирусли гепатит В парентерал йўл билан юқишида HBsAg ташувчиларнинг роли катта эканлигини яна бир исботи бўлиб, ўткир гепатит В билан касалланганларда расмий юқиш йўллари ва омилларини аниқлаш. Биринчи ўринда жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики, ҳамма қайд этилган юқиш йўллари ва омиллари ҳам тадқиқот ўтказилаётган худудларда ҳамда республика бўйича учрамоқда. 2004-2015-йилларда ўртача 5,3% жарроҳлик амалиётидан, 2,3% акушер-гинекологик амалиётлардан, 9,6% стоматологик амалиётдан, 18,9% ДПМ ларда (инъекция орқали) ва 3,1% беморларда лаборатория-ташхислаш муолажасида касалликни юқтирган.

Гемокотакт инфекцияси билан касалланиш бўйича хавфли омилларга аҳолининг тиббий муолажаларни сифатсиз ўтказилиши ва тиббий асбоб ва анжомларни қайта ва қайта ишлатилиши киради.

Гемокотакт – инфекцияларининг профилактик тадбирларини амалга оширишда аҳолининг тиббий маданиятини янада ошириш катта аҳамиятга эга.

Бу албатта гемокотакт инфекцияларга қарши курашда самарали профилактик чора-тадбирлар ўтказиш имкониятини оширди.

Эпидемиологик нуқтаи назардан олганимизда гемокотакт инфекциясининг олдини олишда комплекс санитария гигиеник тадбирларни ўтказиш асосий ҳисобланиб:

- биринчи навбатда, гемокотакт вирусли инфекциялар эпидемиологияси ва профилактикаси бўйича аҳолининг тиббий ва санитария саводхонлик даражасини ошириш;

- ташхисот, госпитализация қилиш, даволаш, касалхонадан чиқариш, диспансеризация ва обсервация қилиш бўйича даволаш-профилактика муассасаларининг аниқ ишларига йўналтиришни назорат қилиш;

- беморлар билан мулоқотда бўлган шахсларни аниқлаш.

Гемокотакт инфекциялари билан касалланганларни эрта аниқлаш ва ташхислаш, анамнез йиғиш, клиник белгилари ва лаборатория ташхисоти усуллари асосида амалга оширилади.

Гемокотакт инфекция билан касалланишлар устидан эпидемиологик назорат комплекс санитария-гигиеник тадбирларни ўтказишга асосланади.

- гемокотакт инфекциялари устидан санитария назоратини мустаҳкамлаш, аҳолининг санитария саводхонлик даражасини ошириш, мулоқотда бўлган шахсларни аниқлаш, ташхисот, госпитализация қилиш, даволаш, касалхонадан чиқариш, диспансеризация ва обсервация қилиш бўйича даволаш-профилактика муассасаларининг аниқ ишларига йўналтирилган бўлиши керак

- гемокотакт инфекциялари билан касалланишларни доимий кузатиб бориш.

- беморлар шифохонадан чикандан сўнг диспансеризация кузатувиغا олиш, сурункали вирус ташувчиларни аниқлаш ва рўйхатга олиш ва уларни соғломлаштириш.

- ретроспектив ва оператив эпидемиологик таҳлил ўтказиш.

- аҳолининг эпидемиологик аҳамиятга эга қатламини лаборатория усуллари ёрдамида текшириб туриш.

- хавфли ҳудудлар ва омиллар бўйича доимий назорат олиб бориш.

- касаллик ўчоғида стерилизация ишларини сифатли ўтказиш.

- мулоқотда бўлганларни тиббий назоратга олиниб, лаборатория текширувдан ўтказиш.

- мулоқотда бўлганларни тиббий назоратга олиниб, лаборатор текширувдан ўтказиш талаб этиш.

Юқорида келтирилган чора-тадбирларни ўз вақтида ва мунтазам бажариш ҳудудларда гемокотакт инфекциялари билан касалланиш ҳолатларининг камайишига олиб келади.

## ХУЛОСА

Гемоконтакт вирусли инфекциялар (ОИВ-инфекцияси, В ва С вирусли гепатитлар) эпидемиологик тахлили бўйича ўтказилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги ҳолатлар кузатилди:

1. Ўзбекистон Республикасида 2004-2016 йиллар давомида рўйхатга олинган гемоконтакт вирусли инфекциялар (ОИВ-инфекцияси, вирусли гепатит В ва С) билан касалланиш ҳолатларининг ретроспектив эпидемиологик тахлили шуни кўрсатадики, касалланишнинг кўп йиллик динамикасида узлуксиз пасайиш тенденцияси қайд этилмоқда.

2. Республикада гемоконтакт инфекцияларини касалхона ичида юктириш инъекция орқали - 18,9%, маиший зарарланишлар - 12%, стоматологик амалиётларда - 9,6%, жарроҳликда - 5,3%, лаборатория хизматида - 3,1%, акушерлик ва гинекологияда – 2,3%, қон ва унинг препаратлари орқали 4% ташкил қилди.

3. Гемоконтакт инфекциялари кўпроқ катта ёшдаги шахслар ўртасида тарқалган, 14 ёшгача бўлган болаларнинг улуши 5, 68 – 7,04% ни ташкил этди.

4. Гемоконтакт инфекциялари бўйича профилактик ва эпидемияга қарши чора-тадбирларни такомиллаштириш йўллари ишлаб чиқишда ДПМ ходимларининг ва ДПМ мурожаат қилган беморларнинг тиббий ва санитария маданиятини оширишга эътиборни кучайтириш тавсия этилади;

5. ДПМ ўтказиладиган барча тиббий муолажаларни ўтказишда стерилизация тадбирларига қатъий риоя қилиш ва бу борада ДПМ марказлашган стерилизация бўлимлари ишини назоратини кучайтириш керак.

## АДАБИЁТЛАР

1. Артифициальный механизм передачи возбудителей вирусных гепатитов / Е. П. Ковалева, Н. А. Семина, И. А. Храпунова и др. // Журн. эпидемиол. и инф. бол. 2000. - №2. - С. 40-43.
2. Атабеков Н.С. и др. Особенности распространения ВИЧ-инфекции в Узбекистане. Журн. теоретич и клинич мед. Ташкент, 2013. Спец. вып: С.115-122.
3. Байжанов А.К., Ражабов Г.Х. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан. Медицинский журнал Узбекистана Т., 2016, № 4, С. 61-64.
4. Годков М.А. Гемоконтактные вирусные инфекции (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С) в стационаре скорой медицинской помощи. Автореф., дисс. доктора. мед. наук.- М., 2011. - 48 с.
5. Даминов Т.А., Насырова Х.П. Эволюция лечения вирусного гепатита С. Медицинский журнал Узбекистана Т., 2016, № 5, С. 82-87.
6. Калниязова И.Б., Миртазаев О.М., Абдукахарова М.Ф. и др. Эпидемиологические особенности распространения ВИЧ-инфекции среди трудовых мигрантов Республики Каракалпакстан. Медицинский журнал Узбекистана Т., 2016, № 2, С. 104-106.
7. Ковалева Е.П. Вирусные гепатиты: пути передачи, факторы риска. Профилактика внутрибольничных инфекций в стационарах. 2002. С. 16-25.
8. Лаптева Н.И. Интеграционная эпидемиология инфекций с гемоконтакт-ным механизмом передачи (ВИЧ, гепатиты В и С) в Республике Саха (Якутия) Автореф., дисс. канд. мед. наук.- М., 2013. - 45 с.

9. Сисин Е.И. Оптимизация подходов к профилактике профессионально-обусловленных гемоконтактных инфекций у медицинских работников. Дисс. наук канд. мед. наук.- Пермь, 2009.- 139 с.
10. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации. ЖМЭИ. 2000. № 1. С. 50-54.
11. Покровский В.В. Когда наступит перелом в борьбе с ВИЧ/СПИДом. Текст. /В.В.Покровский// Тер. Архив. – 2001. - № 11. – С. 5-6.
12. Ambulatorial prevalence of hepatitis B and C markers in patients with human immunodeficiency virus infection in a general hospital / C.V. Toto et al. // Arg. gastroenterol. 2006, Apr. - Jun. - Vol. 43, № 2) - P. 73-76.

УДК: 616.927

## ПРИЧИНЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СЕРОНЕГАТИВНОСТИ ПРИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ БРЮШНОГО ТИФА

Абдушукуров А.А., Гулямов Н.Г.

НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз

**Ключевые слова:** Брюшной тиф, *Salmonella typhi*, вакцина, иммунология, СМП

Брюшной тиф один из наиболее серьезных кишечных инфекций во многих развивающихся странах, в том числе в странах Азии. В эндемичных районах инфекция чаще всего поражает школьников и молодёжь. Основным источником инфекции являющиеся бессимптомные носители *Salmonella typhi*. Наиболее эффективной стратегией контроля заболеваемости брюшным тифом представляется вакцинация людей, входящих в группу риска (4).

Наиболее объективную оценку иммунологической эффективности вакцин можно получить путем изучения антителогенеза у людей после вакцинации. Оценка иммуногенности вакцинного препарата осуществляют на основе определения соотношения числа лиц, отнесенных после вакцинации в серопозитивную и серонегативную группы (1,2).

Новыми важнейшими задачами современной медицинской науки в области специфической иммунопрофилактики становятся изучение природы и механизмов реализации неспецифического и специфического звеньев иммунной реакции, определение причин низкой эффективности специфической вакцинопрофилактики брюшного тифа и решение задач по повышению эффективности вакцинопрофилактики брюшного тифа (3). Перспективным в этом плане является использование иммуномодулятора пептидного происхождения Тимоптина.

**Целью исследования** явилось изучение причин формирования серонегативности и поиск подходов к повышению специфической вакцинопрофилактики брюшного тифа.

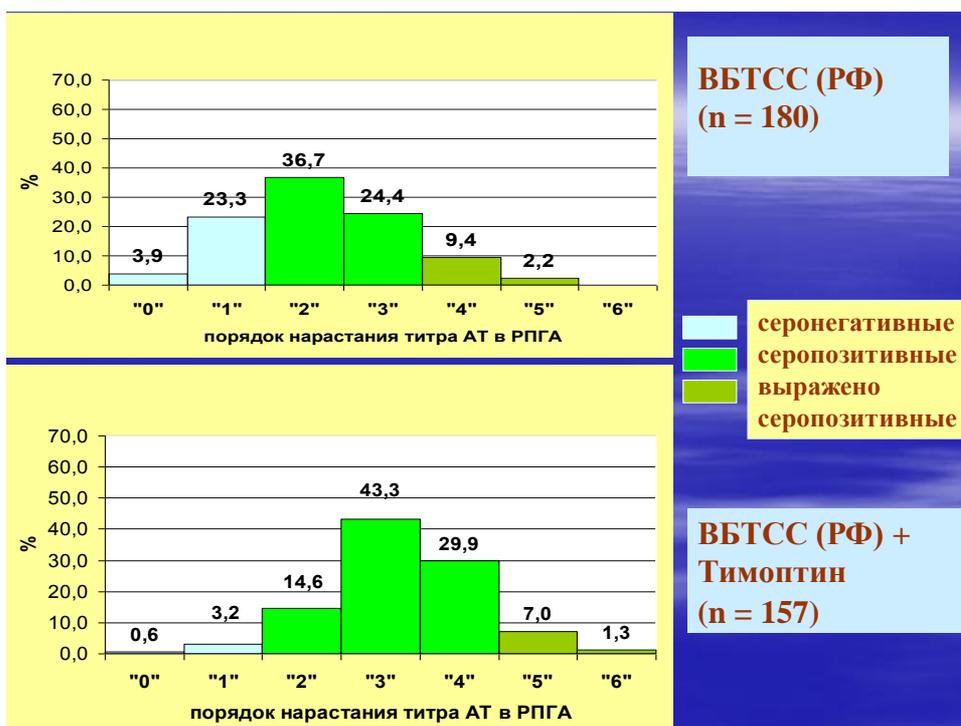
**Материал и методы исследования.** При плановой вакцинации против брюшного тифа по эпидпоказаниям у 337 добровольцев мужского пола в возрасте 18-22 лет использовали брюшнотифозную вакцину спиртовую сухую производства РФ (БТВСС РФ). В первую группу вошли 180 человек, которым вводили только брюшнотифозную

вакцину. Вторую группу составили 157 добровольца того же возраста, получившие брюшнотифозную вакцину и Тимоптин в дозе 100 мкг. Все вакцинируемые обследовались до и после вакцинации. До вакцинации изучали содержание в крови среднемолекулярных пептидов (СМП), а также до и через 1 месяц после вакцинации в парных сыворотках определяли кратность нарастания титра специфических антител против Vi-антигена *S. typhi*. Количественное определение СМП проводили спектрофотометрическим методом по Габрилян Н.Г. до и после вакцинации БТВСС. Общепринятыми серологическими методами (реакция РПГА с Vi-антигенным диагностикумом) оценивали процесс нарастания титра антител в динамике вакцинального процесса. В реакции использовали коммерческий диагностикум эритроцитарный сальмонеллезный Vi -антигенный до вакцинации БТВСС (контроль), а также на 30 день после вакцинации (5). Обработка статистических результатов проводилась с помощью программы Sigmastat® на ПЭВМ «Pentium – 4».

**Результаты и их обсуждение.** По кратности нарастания титра специфических антител после вакцинации вакцинируемые распределились на 5 групп: 0 – группа – нет нарастания титра антител (серонегативные); 1- группа – нарастание титра антител на 1 порядок (серонегативные); 2-группа - нарастание титра антител на 2 порядка (умеренно серопозитивные); 3-группа - нарастание титра антител на 3 порядка (серопозитивные); 4-группа - нарастание титра антител на 4 порядка (серопозитивные); 5-группа - нарастание титра антител на 5 порядков (выраженно серопозитивные); 6-группа - нарастание титра антител на 6 порядков (выраженно серопозитивные);

Результаты исследований позволили установить, что при вакцинации брюшнотифозной вакциной без введения Тимоптина лица с отсутствием защитных титров антител (0 и 1 группы) составили 27,20%, то есть, эффективность вакцинации БТВСС РФ составила 73,80% (Рис.1). Изучение содержания СМП до вакцинации позволило выявить, что у серонегативных лиц исходное содержание СМП составило 3,5-4,0 г/л, что в 1,5-2,0 раза превышало показатели в группе серопозитивных лиц (2,0-2,5 г/л). Из этого следует, что повышенное содержание СМП в крови – то есть выраженная эндогенная интоксикация организма в момент вакцинации является одной из причин формирования серонегативной прослойки после вакцинации БТВ. Тогда как при низком содержании СМП у вакцинированных отмечали интенсивный процесс антителогенеза и формирование серопозитивной прослойки.

В момент вакцинации БТВ применение Тимоптина послужило резкому снижению численности серонегативной и повышению численности серопозитивной прослойки среди вакцинированных. Так, на фоне иммуностимуляции тимоптином после вакцинации БТВ серонегативную группу составили лишь 3,80% против 27,20% у вакцинированных без иммуностимуляции (Рис. 1) То есть, применение Тимоптина позволило повысить эффективность вакцинопрофилактики БТВ до 96,20% против 73,80% случаев при вакцинации без стимуляции Тимоптином.



**Рис.1. Антителогенез после вакцинации брюшнотифозной вакциной ВБТСС (РФ) и эффект Тимоптина на этот процесс.**

### **Выводы.**

1. При вакцинации БТВ частота формирования серонегативной прослойки среди вакцинированных составило 27,20%.
2. Одной из основных причин формирования серонегативной прослойки является наличие эндогенной интоксикации организма в момент вакцинации, показателем чего является повышенное содержание в крови СМП.
3. Применение пептида тимусного происхождения Тимоптина способствовало существенному снижению частоты формирования серонегативной прослойки и повышению эффективности специфической вакцинопрофилактики брюшного тифа.

### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1.Брико Н.И. Вакцинопрофилактика кори, краснухи, коклюша и оценка её эффективности // Журн. Педиатрия. - Том3. - №8. - 2001.
- 2.Брико Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации // Бюллетень «Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики». - 2000. - №11(5) -сентябрь/октябрь.
- 3.Зверев В.В., Семенов Б. Ф. Вакцинопрофилактика и биотерроризм // Бюллетень «Вакцинация». №3(21). Май/июнь 2002 г.
- 4.Иванов Б., Levine M. M., Lambert P. H. Вакцинация против брюшного тифа: современное состояние вопроса //Бюллетень всемирной организации здравоохранения.
- 5.Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования, под редакцией М. О. Биргера, 3-е издание переработанное и дополненное, Москва, Медицина, 1982 г.

**РЕЗЮМЕ**  
**ПРИЧИНЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ**  
**СЕРОНЕГАТИВНОСТИ ПРИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ**  
**БРЮШНОГО ТИФА.**

**Абдушукуров А. А., Гулямов Н. Г.**

Обследованы 337 лиц до и после вакцинации брюшнотифозной вакциной (БТВ) спиртовой сухой производства РФ (БТВСС РФ). Из них 157 человек в момент вакцинации дополнительно получали Тимоптин. До вакцинации в крови изучали содержание среднемолекулярных пептидов (СМП), титр антител против Vi-антигена *S. typhi* изучали до и через 1 месяц после вакцинации. Получено, что после вакцинации лица с отсутствием защитных титров антител составили 27,20%, эффективность вакцинации составила 73,80%. У серонегативных лиц содержание в крови СМП до вакцинации в 1,5 - 2 раза превышали таковые у серопозитивных лиц. Это указывает на причинную связь формирования серонегативности с повышенным содержанием в крови СМП в момент вакцинации. После вакцинации БТВ с одновременной иммуностимуляцией Тимоптином, серонегативную прослойку составили лишь 3,80% против 27,20% у вакцинированных без иммуностимуляции. То есть, применение тимоптина позволило повысить эффективность вакцинопрофилактики БТВ до 96,20% против 73,80% при вакцинации без иммуностимуляции.

**RESUME**  
**CAUSES AND WAYS RESOLVING SERONEGATIVE AFTER**  
**VACCINATION AGAINST TYPHOID FEVER**

**A.A. Abdushukurov, N.G. Gulyamov.**

337 persons observed before and after vaccination with typhoid fever vaccine (TFV) spirituous dry Russian Federation manufactured (TVFSD RF). 157 additionally administered Timoptin™. Before vaccination moderate weight proteins (MWP), Vi-antigen *S. typhi* titer before and 1 month after vaccination were studied. The vaccination efficacy based on protective titer level failed in 27.20% with positive effect in 73.80%. Seronegative persons MWP level before vaccination exceeded the seropositive ones 1.5-2.02 fold. It reflects the correlation of seronegativity forming with MWP level during vaccination. After vaccination with stimulation by Timoptin the seronegative effect observed in 3.80% against 27.20% in vaccinated persons without immune stimulation. Thus, Timoptin application improved vaccination efficacy up to 96.20% against 73.80% with vaccination without immune stimulation.

**УДК: 616.34-008.314.4-022-07**

**ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТА ЦИНКА**  
**В СЫВОРОТКЕ И НЕЙТРОФИЛАХ КРОВИ У ЛИЦ СО СЛАБЫМ И**  
**ВЫРАЖЕННЫМ ИММУНОГЕНЕЗОМ В ОТВЕТ НА ВАКЦИНАЦИЮ**  
**БРЮШНОТИФОЗНОЙ ВАКЦИНОЙ**

**Абдушукуров А.А. Садикова Н.М., Гулямов Н.Г.**

**Ключевые слова:** Брюшной тиф, вакцинация, иммуногенез. *S.typhi*.

Существует множество веществ, обладающих иммунотропным действием, которые могут широко использоваться в клинике в качестве компонентов естественного метаболизма - это микроэлементы. В экспериментах показано, что ряд микроэлементов могут существенно подавлять иммунные реакции, а некоторые из них оказывают стимулирующее воздействие на определенные звенья иммунитета, что делает эти вещества или их соединения привлекательными для практического применения. Нарушение нормального поступления микроэлементов в организм или изменение их баланса ведет к значительным нарушениям химического гомеостаза и возникновению заболеваний.[1,3,5]

Изучение содержания микроэлементов в различные периоды течения брюшного тифа у больных не позволяет судить об исходных (до заболевания) значениях их содержания, а также об изменениях показателей в ранние сроки заболевания относительно исходных значений. Оптимальной моделью для изучения целостной картины о динамике изменений содержания цинка при слабой и высокой степени иммуногенеза в ответ на воздействие антигена *S. typhi* является вакцинальный процесс против брюшного тифа. При вакцинальном процессе вполне реально:

- изучение иммунологических и цитохимических показателей, а также содержания микроэлементов у здоровых лиц до вакцинации, показатели которых могут одновременно служить контролем как для изучения динамики изменений показателей в процессе вакцинации, так и группой сравнения (здоровые) для показателей больных брюшным тифом;
- изучение полной картины динамики изменений иммунологических и цитохимических показателей, а также показателей содержания цинка при слабой и выраженной степени антителогенеза в ответ на воздействие антигена брюшнотифозной вакцины у здоровых лиц.[2,4]

**Цель исследования:** Выявить особенности динамики показателей цинка в крови у здоровых лиц в процессе реализации выраженной и слабой степени иммунной реакции в ответ на воздействие антигена брюшнотифозной вакцины.

**Объект и предмет исследования.** Объектом исследования были сыворотка и нейтрофилы крови 40 здоровых лиц мужского пола в возрасте 18-22 лет, подлежащих плановой вакцинации против брюшного тифа. Предметом исследования было изучение динамики изменений содержания микроэлемента цинка в сыворотке и нейтрофилах крови у лиц со слабой и выраженной степенью иммуногенеза в ответ на воздействие антигена *S.typhi*.

#### **Результаты и обсуждение.**

Как было изложено выше, для изучения в сыворотке и нейтрофилах крови особенностей динамики изменений содержания микроэлемента цинка и селена в разработку были включены 40 здоровых лиц, подлежащие плановой вакцинации брюшнотифозной вакциной. Из них 20 человек были отобраны из числа лиц со слабой степенью иммуногенеза, а другие 20 человек – из числа лиц с высокой степенью иммуногенеза после вакцинации. Динамику изменений содержания микроэлементов цинка изучали до вакцинации (контроль, здоровые), на 4-ый день (в сроки максимального

повышения активности фагоцитарного звена), на 10-й день (в сроки максимального повышения содержания АСЛ к 0-антигену *S.typhi*) и на 30-й день (в сроки максимального нарастания титра специфических антител) после вакцинации.

До вакцинации у 20 лиц с высокой степенью иммуногенеза (антителогенеза) в ответ на вакцинацию средний показатель содержания цинка в нейтрофилах составил  $26,67 \pm 1,15$  мкг/г сух.веса, а в сыворотке крови -  $18,52 \pm 0,52$  мкг/г сух.веса, что было несколько выше, чем показатели в общей группе. Однако, показатели соотношения содержания цинка в сыворотке к содержанию в нейтрофилах крови у лиц с выраженным иммуногенезом (1,0 : 1,44) были близки к таковым в общей группе (1,0/1,47) (табл. 1).

У лиц с высокой степенью иммуногенеза на 4-й день после вакцинации динамика изменений показателей цинка характеризовалась существенным повышением его содержания в нейтрофилах до  $36,80 \pm 1,36$  мкг/г сух.веса (против  $26,67 \pm 1,15$  мкг/г сух.веса до вакцинации), где степень повышения составила в  $\uparrow 1,38$  раза (табл. 3.4). В отличие от нейтрофилов, динамика содержания цинка в сыворотке крови характеризовалась снижением показателя до  $12,63 \pm 0,40$  мкг/г сух.веса (против  $18,52 \pm 0,52$  мкг/г сух.веса до вакцинации), а степень понижения показателя составила  $\downarrow 1,46$  раза. Вследствие различной направленности изменений показателей у вакцинированных данной группы был отмечен резкий сдвиг в соотношении содержания цинка в сыворотке к его содержанию в нейтрофилах крови, которое составило 1,0 : 2,91 (табл. 1). Это свидетельствовало, что в период максимальной активации фагоцитарного звена произошло существенное перераспределение микроэлемента цинка из сыворотки крови в нейтрофилы.

Через 10 дней после вакцинации у лиц с высокой степенью иммуногенеза изменения содержания цинка в нейтрофилах и сыворотке крови имели обратную динамику. По сравнению с показателями в предыдущий срок исследования ( $36,80 \pm 1,36$  мкг/г сух.веса), содержание цинка в нейтрофилах уменьшилось до  $29,13 \pm 1,13$  мкг/г сух. веса, где кратность понижения составила в  $\downarrow 1,33$  раза. Однако, содержание цинка через 10 дней после вакцинации было несколько больше и в  $\uparrow 1,09$  раза превышало показатели у здоровых лиц (табл. 1). Одновременно с этим через 10 дней в сыворотке крови отмечается повышение (в  $\uparrow 1,12$  раза) содержания цинка до  $14,21 \pm 0,41$  мкг/г сух.веса, однако его содержание остается на уровне в  $\downarrow 1,30$  раза ниже, чем у здоровых лиц. Различная направленность изменений показателей цинка в сыворотке и нейтрофилах крови отражается на соотношении их показателей, которые через 10 дней составили 1,0 : 2,28.

Через 30 дней после вакцинации в нейтрофилах содержание цинка продолжает уменьшаться (в  $\downarrow 1,05$  раза), а в сыворотке крови – повышаться (в  $\uparrow 1,09$  раза). К этому периоду, если показатели содержания цинка в нейтрофилах превышали таковые у здоровых не значительно (в  $\uparrow 1,04$  раза), то в сыворотке крови содержание цинка остается на существенно (в  $\downarrow 1,20$  раза) низком уровне, чем у здоровых лиц. Это отразилось в соотношениях показателей цинка в сыворотке и нейтрофилах – 1,0 : 1,79 (табл. 1).

После вакцинации брюшнотифозной вакциной в процессе реализации иммуногенеза высокой степени в ранний период (4-й день) происходит достоверное повышение содержания цинка в нейтрофилах с одновременным снижением его содержания в сыворотке крови. Изменения соотношения содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах свидетельствует об интенсивном перераспределении цинка из сыворотки в нейтрофилы. В последующие периоды иммуногенеза (10-й и 30-й дни после вакцинации)

происходит выраженное понижение содержания цинка в нейтрофилах почти до уровня показателей здоровых лиц и существенное повышение его содержания в сыворотке крови. Однако, несмотря на это, содержание цинка в сыворотке крови остается на уровне в 1,2 раза ниже, чем у здоровых лиц. Это может указывать, что при реализации иммунного ответа перераспределение цинка из сыворотки крови происходит не только в нейтрофилы, но и в другие активно функционирующие иммунные клетки.

А, у другой группы из 20 лиц со слабой степенью иммуногенеза (антителогенеза) в ответ на вакцинацию до вакцинации исходные показатели содержания цинка в нейтрофилах и сыворотке крови имели отличия от таковых у лиц с выраженной степенью иммуногенеза. Так, содержание цинка в нейтрофилах составило  $21,29 \pm 0,82$  мкг/г сух.веса, а в сыворотке крови -  $14,17 \pm 0,54$  мкг/г сух. веса, что было соответственно в  $\downarrow 1,25$  раза и в  $\downarrow 1,31$  раза меньше, чем исходные показатели у лиц с выраженным иммуногенезом. При этом до вакцинации соотношение показателей содержания цинка между сывороткой и нейтрофилами у лиц со слабым иммуногенезом было почти идентично ( $1,0 : 1,51$ ) с таковыми у лиц с высоким иммуногенезом ( $1,0 : 1,44$ ).

В отличие от лиц с высоким иммуногенезом, у лиц со слабым иммуногенезом после вакцинации степень изменений содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови не была столь выраженной. Так, у лиц со слабым иммуногенезом на 4-й день после вакцинации отмечено повышение содержания цинка в нейтрофилах до  $22,93 \pm 0,95$  мкг/г сух.веса (против  $21,29 \pm 0,82$  мкг/г сух. веса до вакцинации), где степень повышения составила лишь в  $\uparrow 1,12$  раза (против  $\uparrow 1,38$  раза у лиц с выраженным иммуногенезом). В то же время содержание цинка в сыворотке крови понизилось до  $11,83 \pm 0,47$  мкг/г сух.веса (против  $14,17 \pm 0,54$  мкг/г сух. веса до вакцинации), а степень понижения показателя составила в  $\downarrow 1,20$  раза (против  $\downarrow 1,46$  раза у лиц с выраженным иммуногенезом). Соотношение показателей содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах составило  $1,0 : 1,94$  (табл. 1).

У лиц со слабым иммуногенезом через 10 дней после вакцинации содержание цинка в нейтрофилах и сыворотке крови практически остается на том же уровне, что и предыдущем сроке исследования, отмечается лишь слабая тенденция к понижению в нейтрофилах в  $\downarrow 1,01$  раза и к повышению содержания цинка в сыворотке в  $\downarrow 1,06$  раза. Показатели соотношения количественного содержания цинка в сыворотке к его содержанию в нейтрофилах на 10-й день после вакцинации ( $1,0 : 1,98$ ) не имеет существенных отличий от показателей на 4-й день ( $1,0 : 1,94$ ) (табл. 3.4).

В последующем на 30-й день после вакцинации отмечается значимое повышение содержания цинка в сыворотке до  $12,42 \pm 0,48$  (мкг/г сух.веса), где кратность повышения составила в  $\uparrow 1,11$  раза, тогда как в нейтрофилах содержание цинка понизилось незначительно – в  $\downarrow 1,03$  раза. Соотношение показателей содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах -  $1,0 : 1,72$  указывало на все еще имеющее место выраженное перераспределение цинка из сыворотки в нейтрофилы. В поздние сроки исследования содержание цинка в сыворотке все же было в  $\downarrow 1,06$  меньше, а в нейтрофилах – в  $\uparrow 1,07$  раза больше, чем у здоровых лиц (табл. 1).

У лиц со слабым иммуногенезом в ответ на вакцинацию брюшнотифозной вакциной исходное содержание цинка в сыворотке и нейтрофилах крови было значимо меньше чем исходные показатели у лиц с выраженным иммуногенезом. В сравнении с показателями лиц с выраженным иммуногенезом, у лиц со слабым иммуногенезом в

различные сроки после вакцинации динамика содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах характеризовалась слабой степенью изменения показателей, а в поздние сроки содержание цинка в нейтрофилах несколько превышало таковые у здоровых лиц.

Это может косвенно указывать, что при слабом иммуногенезе поглощение цинка нейтрофилами из сыворотки крови для обеспечения активности внутриклеточных ферментных систем имеет слабую интенсивность.

#### **Выводы:**

1. В период активации фагоцитарного звена иммунитета (нейтрофилов) в ответ на воздействие антигена брюшнотифозной вакцины происходит перераспределение цинка из сыворотки крови в нейтрофилы.

2. При интенсивном антителообразовании изменения содержания цинка в нейтрофилах имеет циклический характер: наибольшее повышение цинка в нейтрофилах происходит на 4 день после вакцинации, в последующем идет медленное уменьшение цинка в нейтрофилах.

3. При слабой степени иммуногенеза в изменениях показателей цинка в нейтрофилах отсутствует цикличность: повышаясь слабо на 4 день после вакцинации, в дальнейшем отмечается тенденция к дальнейшему повышению его содержания в нейтрофилах.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Курец Н.И. Роль дисбаланса химических элементов в формировании хронической патологии у детей . Медицинские новости.2006;2:7-17.
2. Бахрамов С.М., Махмудова Д.С., Убайдуллаева З.И. Микроэлементы и болезни крови.- Т.,2014.-76 с.
3. Расулова С.К., Бугланов А.А., Маликова Г.Б. Гомеостаз микроэлементов в организме на уровне абсорбции, транспорта и депонирования//Вестник врача общей практики .- 2004.- №2.-с.71-77.
4. Садыкова Н.М., Хушвактов А.С., Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю. Динамика микроэлементов селена и цинка в крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа // ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ПРАКТИЦІ КЛІНІЦИСТА. М а т е р і а л и науково–практичної конференції з міжнародною участю 1-2 березня 2007 року. Харьков.- С. 260-261
5. Davidson L., Ziegler E., Zeder C, Walczyk T. Sodium iron EDTA as a food fortificant: erythrocyte incorporation of magnesium from a complementary food based on wheat and soy in healthy infants Am. J. Clin.,: Nutr-2005-Vol. 81-P. 104-109.

#### **РЕЗЮМЕ**

### **ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТА ЦИНКА В СЫВОРОТКЕ И НЕЙТРОФИЛАХ КРОВИ У ЛИЦ СО СЛАБЫМ И ВЫРАЖЕННЫМ ИММУНОГЕНЕЗОМ В ОТВЕТ НА ВАКЦИНАЦИЮ БРЮШНОТИФОЗНОЙ ВАКЦИНОЙ.**

**Абдушукуров А.А. Садикова Н.М., Гулямов Н.Г.**

Изучены особенности динамики показателей цинка в крови у здоровых лиц в процессе реализации выраженной и слабой степени иммунной реакции в ответ на воздействие антигена брюшнотифозной вакцины. Получено, что в период активации фагоцитарного звена иммунитета (нейтрофилов) в ответ на воздействие антигена

**Особенности динамики содержания цинка в нейтрофилах и сыворотке крови в процессе реализации высокой и низкой степени антителогенеза у здоровых лиц в ответ на воздействие антигена брюшнотифозной вакцины.**

Содержание цинка в нейтрофилах и сыворотке крови вакцинируемых в различные периоды обследования		После вакцинации								
		До вакцинации		На 4-й день		Через 10 дней		Через 30 дней		
		M±m (мкг/г сух.веса)	M±m (мкг/г сух.веса)	↑ИИ или ↓ИС	M±m (мкг/г сух.веса)	↑ИИ <sup>1</sup> или ↓ИС <sup>1</sup>	↑ИИ или ↓ИС	M±m (мкг/г сух.веса)	↑ИИ <sup>1</sup> или ↓ИС <sup>1</sup>	
<b>Общая группа(n=40)</b>										
<b>Сыворотка крови</b>		<b>16,35±0,48</b>								
<b>Нейтрофилы</b>		<b>23,97±0,79</b>								
<b>Сыворотка /НФ</b>		<b>1,0 : 1,47</b>								
<b>При высокой степени антителогенеза (n=20)</b>										
<b>Сыворотка крови</b>		<b>18,52±0,52</b>	<b>12,63±0,40</b>	<b>↓1,46</b>	<b>14,21±0,41</b>	<b>↑1,12</b>	<b>↓1,30</b>	<b>15,43±0,42</b>	<b>↑1,09</b>	<b>↓1,20</b>
<b>Нейтрофилы</b>		<b>26,67±1,15</b>	<b>36,80±1,36</b>	<b>↑1,38</b>	<b>29,13±1,13</b>	<b>↓1,33</b>	<b>↑1,09</b>	<b>27,70±1,0</b>	<b>↓1,05</b>	<b>↑1,04</b>
<b>Сыворотка /НФ</b>		<b>1,0 : 1,44</b>	<b>1,0 : 2,91</b>		<b>1,0 : 2,28</b>			<b>1,0 : 1,79</b>		
<b>При низкой степени антителогенеза (n=20)</b>										
<b>Сыворотка крови</b>		<b>14,17±0,54</b>	<b>11,83±0,47</b>	<b>↓1,20</b>	<b>11,19±0,46</b>	<b>↓1,06</b>	<b>↓1,17</b>	<b>12,42±0,48</b>	<b>↑1,11</b>	<b>↓1,06</b>
<b>↑ИИ<sup>2</sup> или ↓ИС<sup>2</sup></b>		<b>↓1,31</b>								
<b>Нейтрофилы</b>		<b>21,29±0,82</b>	<b>22,93±0,95</b>	<b>↑1,12</b>	<b>22,12±0,87</b>	<b>↓1,01</b>	<b>↑1,11</b>	<b>21,37±0,85</b>	<b>↓1,03</b>	<b>↑1,07</b>
<b>↑ИИ<sup>2</sup> или ↓ИС<sup>2</sup></b>		<b>↓1,25</b>								
<b>Сыворотка /НФ</b>		<b>1,0 : 1,51</b>	<b>1,0 : 1,94</b>		<b>1,0 : 1,98</b>			<b>1,0 : 1,72</b>		

Примечание: ↑ИИ – индекс индукции - кратность повышения и ↓ИС – индекс супрессии - кратность понижения показателя относительно до вакцинации; ↑ИИ<sup>1</sup> или ↓ИС<sup>1</sup> – кратность повышения или понижения показателей относительно предшествующего периода; ↑ИИ<sup>2</sup> или ↓ИС<sup>2</sup> - кратность повышения или понижения показателей относительно при высокой степени антителогенеза.

брюшнотифозной вакцины происходит перераспределение цинка из сыворотки крови в нейтрофилы. При интенсивном антителообразовании изменения содержания цинка в нейтрофилах имеет циклический характер: наибольшее повышение цинка в нейтрофилах происходит на 4 день после вакцинации, в последующем идет медленное уменьшение цинка в нейтрофилах. При слабой степени иммуногенеза в изменениях показателей цинка в нейтрофилах отсутствует цикличность: повышаясь слабо на 4 день после вакцинации, к периоду реконвалесценции отмечается тенденция к дальнейшему повышению его содержания в нейтрофилах.

#### **SUMMARY**

### **CHANGES IN THE CONTENT OF TRACE ELEMENTS OF ZINC IN THE SERUM AND BLOOD NEUTROPHILS IN PERSONS WITH A WEAK AND HIGH IMMUNOGENESIS IN RESPONSE TO VACCINATION WITH TYPHOID VACCINES.**

**Abdushukurov A.A., Sadikova N.M., Gulyamov N.G.**

The features of the dynamics of zinc in the blood in healthy individuals in the implementation of severe and mild degree of immune response in response to antigen typhoid vaccine. It was found that during the period of activation of phagocytic immunity (neutrophils) in response to exposure to antigen typhoid vaccine redistribution of neutrophils in the blood serum zinc. With vigorous antibody change of zinc content neutrophils is cyclical: zinc greatest increase in neutrophils occurs on day 4 after vaccination with the subsequent slow decrease of zinc in neutrophils. In patients with a weak degree of immunogenesis zinc performance changes in neutrophils is not cyclical: rising slightly to 4 day after vaccination, the period of convalescence, there is a tendency to further increase its content in neutrophils.

### **ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ТАЕЖНОГО ПРИРОДНОГО ОЧАГА ИНФЕКЦИИ**

**Аитов К.А.**

**ГОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»,  
г. Иркутск, Россия**

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит (КЭ), иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), клещевой риккетсиоз (КР).

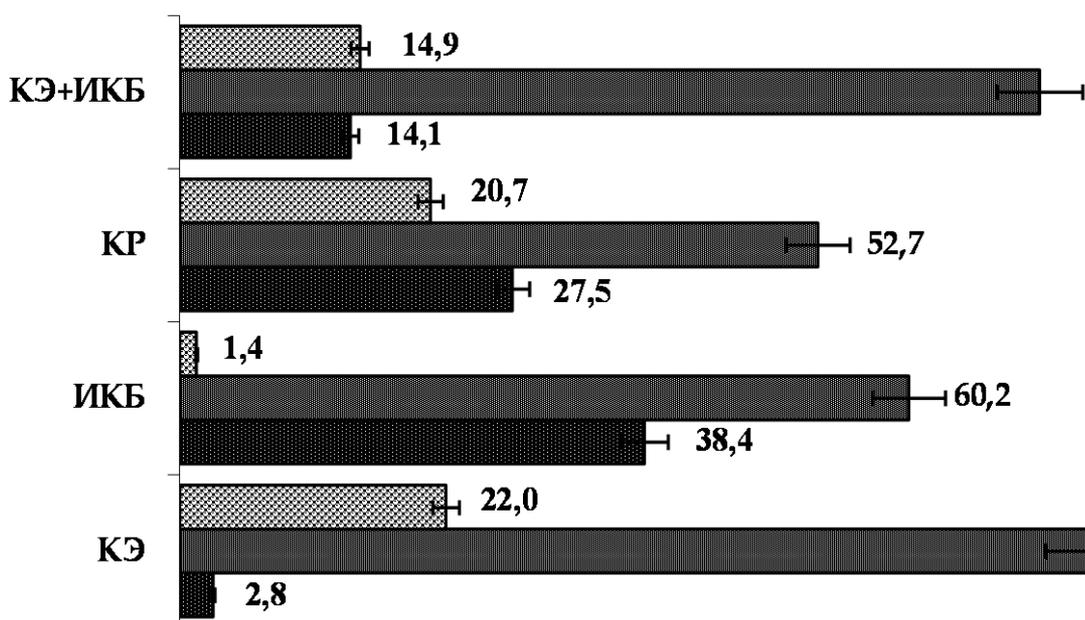
**Актуальность.** Природно-очаговые клещевые трансмиссивные инфекции, такие, как клещевой энцефалит (КЭ), иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), клещевой риккетсиоз (КР) и их сочетанные формы представляют серьезную проблему для здравоохранения в большинстве территорий Российской Федерации. На протяжении последней четверти XX века заболеваемость этими инфекциями неуклонно росла и достигла беспрецедентно высокого уровня [1, 2, 3, 4, 5, 6].

**Цель.** Сравнение клинической картины природно-очаговых трансмиссивных клещевых заболеваний (КЭ, ИКБ, КР, КЭ+ИКБ) Иркутской области.

**Материалы и методы.** Сравнительная характеристика групп были проведены по основным симптомам, встречающимся в ранний период заболевания. При проведении

сравнительного анализа оценивалась состояния больных при поступлении, степень тяжести течения болезни, длительность наиболее часто встречающихся симптомов в клинических группах.

**Результаты и обсуждение.** Большинство больных КЭ - 76,3%, ИКБ - 56,1%, микст-формами - 69,3% поступило в состоянии средней тяжести. Состояние как среднетяжелое чаще оценивалось в группе больных КР, чем в группах больных ИКБ, КЭ и микст-формами инфекций ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ , соответственно). В удовлетворительном состоянии наиболее часто поступали больные ИКБ - 42,6% ( $p < 0,001$ ). Состояние оценивалось как тяжелое чаще среди больных КЭ - 73,4% ( $p < 0,001$ ) и ИКБ- 45,3%. Среди больных КР преобладали пациенты со среднетяжелой формой инфекции (52,7%), а на долю легкого и тяжелого течения КР приходилось соответственно 27,5 и 20,7% соответственно ( $p < 0,001$ ). Оценка тяжести состояния больных с клещевыми инфекциями при поступлении в стационар представлена на рис. 1.



**Рис. 1. Оценка состояние больных клещевыми инфекциями при поступлении в стационар (в % к общему числу больных в группе).**

Острое и подострое начало заболевания было характерно для всех больных КЭ - 86,6%, ИКБ - 76,5%, КР - 88,9% и микст-формами инфекции - 84,0%. Постепенное начало заболевания у больных ИКБ (23,5%) регистрировалось достоверно чаще, чем у больных КЭ (13,4%) и КР (11,1%). Достоверной разницы при оценке острого и постепенного начала заболевания в группах больных КЭ, КР и микст-формами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Двухволновое течение заболевания зарегистрировано преимущественно в группах больных КЭ - 13,4% и микст-формами - 22,7% ( $p < 0,001$ ).

При ИКБ в 38,9% случаях температура тела оставалась в пределах нормальной, что достоверно чаще, чем в других клинических группах ( $p < 0,001$ ). Лихорадочная реакция в течение заболевания сопровождалась ознобом у 46,8% больных КЭ, у 53,3% больных КР и у 58,7% больных микст-формами. У больных ИКБ озноб регистрировался реже и составило 23,9% ( $p < 0,001$ ). Снижение температуры по типу «кризиса» наблюдалось у

24,7% больных КЭ, 15,2% больных ИКБ, 31,1% больных КР и 26,7% больных КЭ+ИКБ. Литическое снижение температуры гораздо реже наблюдалось у больных ИКБ ( $p<0,05$ ).

Ранний период клещевых инфекций, характеризовался выраженностью токсического синдрома с разнообразием клинической симптоматики. Клиническая симптоматика была представлена в основном общей слабостью, недомоганием, потерей аппетита, головной болью, головокружением, тошнотой, одно- и многократной рвотой. Больные жаловались на боли в области мышц, поясницы, позвоночника, конечностей, крупных суставов, ломоты в теле. Выраженность указанных симптомов в каждой группе была разной.

Так, слабость регистрировалась у большинства больных всех клинических групп, но относительно реже наблюдалась в группах больных ИКБ (86,5%) и микст-формами болезни (80,0%). У подавляющего большинства (78,4%) больных КЭ, КР и КЭ+ИКБ отмечалась выраженная головная боль. Однако в группе больных ИКБ головная боль отмечалась достоверно реже - 60,9% ( $p<0,001$ ). У больных КР головная боль и слабость регистрировалась чаще (87,1%), чем в группе больных КЭ+ИКБ ( $p<0,05$ ). Частота выявления общей слабости и головной боли оказалась примерно одинакова у пациентов КЭ и КР ( $p>0,05$ ). Выраженная общая слабости у больных КЭ и КЭ+ИКБ также достоверно между собой не отличались ( $p>0,05$ ). В то же время головная боль в группе больных КЭ регистрировалась гораздо чаще, чем среди больных КЭ+ИКБ ( $p<0,001$ ). Головокружение наблюдалось достоверно реже в группе больных ИКБ - 4,8%.

У больных КЭ тошнота (47,8%) и рвота (34,4%) регистрировалась чаще, чем среди больных других групп ( $p<0,01$ ). У больных КЭ+ИКБ тошнота и рвота встречается достоверно реже (34,7% и 22,7% соответственно), чем при КЭ, но достоверно чаще, чем при ИКБ и КР. Разницы в частоте регистрации тошноты и рвоты в группах больных ИКБ и КР не выявлено ( $p>0,05$ ). Миалгии реже беспокоили больных ИКБ - 34,8%, но чаще встречались у больных КЭ - 56,4% ( $p<0,001$ ). Среди больных КЭ, ИКБ, КР и КЭ+ИКБ артралгический синдром регистрировался примерно с одинаковой частотой (25,7%, 18,7%, 20,0% и 22,7% соответственно;  $p>0,05$ ). Боли в костях и ломота во всем теле больше наблюдали у больных КР (40,0%). Сравнительная характеристика основных клинических симптомов представлена в таблице 1.

**Таблица 1.**

**Сравнительная характеристика частоты встречаемости основных клинических симптомов у больных клещевыми инфекциями**

<b>Симптомы</b>	<b>КЭ (n=655)</b>	<b>ИКБ (n=248)</b>	<b>КР (n=145)</b>	<b>КЭ+ИКБ (n=158)</b>	<b>Достоверность Различий (t)</b>
Слабость	93,5±1,8 *	84,3±2,4 *	97,8±2,2 *	88,0±3,7*	$p_1<0,01$ ; $p_4<0,001$
Головная боль	98,4±0,9	60,9±3,3	97,8±2,2	81,3±4,5	$p_{1, 3, 4, 5, 6}<0,001$ ;
Головокружение	31,2±3,4	4,8±1,4	17,8±5,7	21,3±4,7	$p_{1, 5}<0,001$ ; $p_{2, 4}<0,05$
Тошнота	47,8±3,7	15,6±2,4	13,3±5,1	34,7±5,5	$p_{1, 2}<0,001$ ; $p_3<0,05$ $p_{5, 6}<0,01$ ;
Рвота	34,4±3,5	3,5±1,2	4,4±3,1	22,7±4,8	$p_{1, 2}<0,001$ ; $p_3<0,05$ ; $p_{5, 6}<0,01$ ;

Миалгии	56,4±3,6	34,8±3,1	48,9±7,4	45,3±5,7	p <sub>1</sub> <0,01
Артралгии	25,7±3,2	18,7±2,6	20,0±6,0	22,7±4,8	p <sub>1, 2, 3, 4, 5, 6</sub> >0,05
Боли в костях	2,1±1,1	2,6±1,0	20,0±5,9	4,0±2,6	p <sub>2, 4</sub> <0,01; p <sub>6</sub> <0,05
Ломота в теле	17,7±2,2	16,5±2,4	40,0±7,3	20,0±4,6	p <sub>2, 4</sub> <0,01; p <sub>6</sub> <0,05
Бледность кожных покровов	23,1±3,1	4,3±1,3	4,4±3,1	20,0±4,6	p <sub>1, 2</sub> <0,001; p <sub>5, 6</sub> <0,05
Гиперемия кожных покровов	45,2±3,6	13,0±2,2	31,1±6,9	33,3±5,4	p <sub>1, 5</sub> <0,001; p <sub>4</sub> <0,05
Склерит, конъюнктивит	56,4±3,6	23,5±2,8	68,9±6,9	62,7±5,6	p <sub>1, 4, 5</sub> <0,001
Гиперемия зева	29,0±3,3	13,0±2,2	37,8±7,2	24,0±4,9	p <sub>1, 4</sub> <0,001; p <sub>5</sub> <0,05
Катаральные явления	18,3±2,8	7,4±1,7	22,2±6,2	18,7±4,5	p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>4, 5</sub> <0,05
Мигрирующая эритема	-	79,1±2,7	-	28,0±5,2	p <sub>1, 2</sub> <0,05; p <sub>3, 5</sub> <0,001
Экзантема	-	-	100,0±1,7	-	-
Первичный аффект	-	-	82,2±5,7	-	-
Регионарный лимфаденит	-	36,1±3,2	77,8±6,2	10,7±2,9	p <sub>4, 5, 6</sub> <0,001
Приглушенность тонов сердца	25,3±3,2	35,2±3,1	42,2±7,4	49,3±5,8	p <sub>1, 2, 5</sub> <0,05; p <sub>3</sub> <0,001
Брадикардия	0,5±0,5	2,6±1,0	37,8±7,2	4,0±2,3	p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>4, 6</sub> <0,001
Нормокардия	45,2±3,6	69,6±3,0	57,8±7,4	53,3±5,7	p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>5</sub> <0,05
Тахикардия	54,3±3,6	27,8±2,9	4,4±3,1	42,7±5,7	p <sub>1, 2, 4, 6</sub> <0,05; p <sub>5</sub> <0,05
Гипотония	2,2±1,1	0,4±0,4	22,2±6,2	2,6±1,9	p <sub>2, 6</sub> <0,01; p <sub>5</sub> <0,05
Нормотония	91,9±2,2	83,5±2,4	75,6±6,4	82,7±4,4	p <sub>1, 2</sub> <0,05
Гипертензия	5,9±1,7	16,1 ±2,4	2,2±2,1	14,7±4,1	p <sub>1, 4</sub> <0,001; p <sub>3, 6</sub> <0,05;
Обложенность языка	93,0±1,9	66,1±3,1	93,3±3,7	92,0±3,1	p <sub>1, 4, 5</sub> <0,001
Гепатомегалия	7,5±1,9	9,6±1,9	21,5±5,1	10,7±3,6	p <sub>4, 6</sub> <0,001
Спленомегалия	-	0,9±0,6	9,4±3,1	-	p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>4</sub> <0,05

Примечания: \* - в процентах к общему числу больных в группе

**p<sub>1</sub>** – различие между КЭ и ИКБ; **p<sub>2</sub>** – различие между КЭ и КР;

**p<sub>3</sub>** – различие между КЭ и КЭ+ИКБ; **p<sub>4</sub>** – различие между ИКБ и КР;

**p<sub>5</sub>** – различие между ИКБ и КЭ+ИКБ; **p<sub>6</sub>** – различие между КР и КЭ+ИКБ

При оценке объективного статуса больных учитывался цвет кожных покровов, наличие экзантемы, эритемы, инъецированность сосудов склер и конъюнктивы, изменения в месте укуса клеща, реакция со стороны регионарных лимфоузлов, данные исследования внутренних органов, наличие изменений со стороны центральной нервной системы.

Частота регистрации бледности кожных покровов у больных КЭ (23,1%) и микст-формами (20,0%) не имела достоверной разницы (p>0,05), но превышала показатели в группах ИКБ (4,3%) и КР (4,4%). Гиперемия лица, шеи, верхней части туловища чаще

регистрировалась среди больных КЭ (45,2%), чем среди пациентов других групп, но достоверных различий с группой больных КР (31,1%) и микст-формами (33,3%) не выявлено ( $p>0,05$ ). У больных ИКБ (13,0%) относительно реже выявлялась гиперемия кожных покровов ( $p<0,001$ ). Инъекция сосудов склер и конъюнктивы отмечалась у большинства больных КЭ, КР и КЭ+ИКБ (56,4%, 68,9% и 62,7% соответственно) и между собой достоверно не отличались ( $p>0,05$ ). У больных ИКБ инъекция сосудов склер и конъюнктивы выявлялась реже (23,5%;  $p<0,001$ ). Гиперемия зева (37,8%) и катаральные явления в носоглотке (22,2%) чаще встречались среди больных КР, но их показатели не отличались от показателей в группах больных КЭ (29,0% и 18,3%, соответственно) и микст-формами инфекции (24,0% и 18,7%, соответственно;  $p>0,05$ ).

Мигрирующая эритема в месте укуса клеща, в виде сплошной или кольцевидной эритемы разного оттенка, размером от 5 до 30 см, выявлялась у больных ИКБ (79,1%) и микст-формами (28,0%) инфекций ( $p<0,001$ ). Экзантема розеолезно-папулезного характера на лице, туловище, разгибательной поверхности конечностей, в области суставов регистрировалась только у больных КР. Частота регистрации экзантемы при КР составляет 100,0%. Первичный аффект на месте укуса клеща в виде плотного инфильтрата, слегка болезненного при пальпации, с некротической корочкой в центре и гиперемированным ободком по периферии была характерна также для большинства больных КР (75,0%). Среди больных других клинических групп первичный аффект не выявлялся. На месте укуса клеща при КЭ (30,1%), ИКБ (71,3%) и КЭ+ИКБ (26,7%) наблюдали пигментные пятна или небольшие корочки. Увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов установлено у больных ИКБ - в 36,1%, КР - в 77,8% и КЭ+ИКБ - в 10,7% случаев. При КР регионарный лимфаденит регистрировался чаще, чем при ИКБ и КЭ+ИКБ ( $p<0,001$ ), а при ИКБ как моноинфекции чаще, чем при КЭ+ИКБ ( $p<0,001$ ).

При аускультации легких везикулярное дыхание отмечалось у подавляющего большинства больных во всех клинических группах: у больных КЭ - в 94,1%, ИКБ - в 96,1%, КР - в 91,1%, КЭ+ИКБ - в 96,5%. Жесткое дыхание выслушивалось у 5,4% больных КЭ; 3,9% - ИКБ; 6,7% - КР; 3,5% - КЭ+ИКБ. Ослабленное дыхание выявлялось в 0,5% случаев КЭ и 2,2% - при КР.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы оценивались по интенсивности сердечных тонов, частоте сердцебиения, величине артериального давления. Среди больных КЭ приглушение тонов сердца определялось в 25,3% случаев, что достоверно реже, чем в других группах. Приглушение тонов сердца среди больных ИКБ (35,2%) выявлялось несколько реже, чем среди больных КЭ+ИКБ (49,3%) ( $p<0,05$ ). Достоверной разницы в частоте приглушенности тонов сердца среди больных КР (42,2%) и КЭ+ИКБ (49,3%) нами не установлено ( $p>0,05$ ).

Брадикардия чаще регистрировалась в группе больных КР (43,5%) ( $p<0,001$ ). Патологии со стороны сердечно-сосудистой системы отсутствовали у большинства пациентов ИКБ (69,6%), КР (57,8%) и КЭ+ИКБ (53,3%). У больных КЭ в 45,2% случаев патологии со стороны сердца и сосудов не выявлено, что достоверно реже, чем при ИКБ ( $p<0,001$ ) и не имеет разницы с группой КР и КЭ+ИКБ ( $p>0,05$ ). Тахикардию чаще отмечали у больных КЭ (54,3%) и КЭ+ИКБ (42,7%) ( $p>0,05$ ). Достоверно реже тахикардию определяли у больных КР (4,4%), чем в других группах ( $p<0,001$ ).

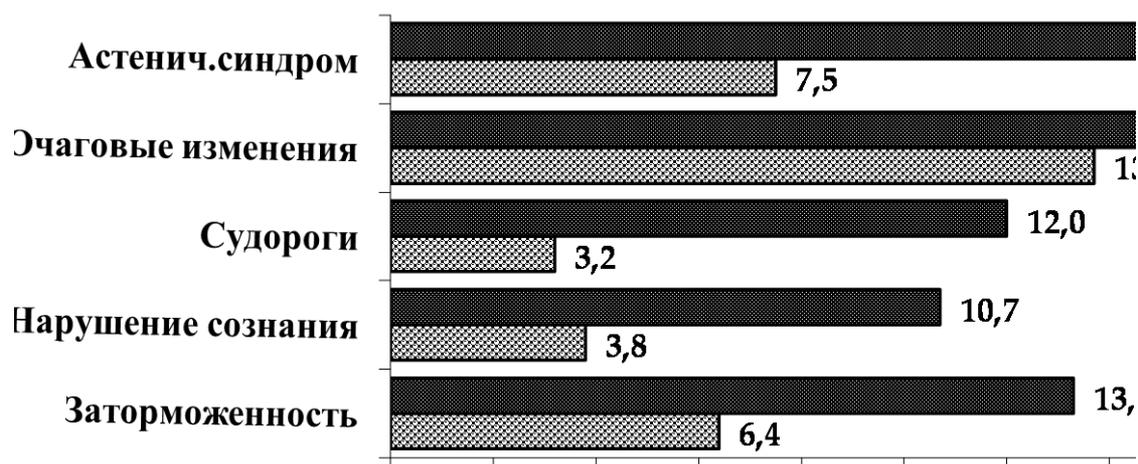
Гипотония, как и брадикардия, была более характерной для больных КР - 22,2%. Нормальные показатели АД регистрировались у подавляющего большинства больных КЭ (91,9%), ИКБ (83,5%), КР (75,6%) и КЭ+ИКБ (82,7%). Гипертензия достоверно ( $p<0,001$ ) чаще регистрировалась у больных ИКБ (16,1%) и КЭ+ИКБ (14,7%) в остром периоде болезни, чем у больных КЭ (5,9%) и КР (2,2%).

Во всех клинических группах были отмечены изменения со стороны пищеварительной системы. Обложенность языка выявлено у большинства больных КЭ - 93,0%, ИКБ - 66,1%, КР - 93,3% и микст-формами - 92,0%, что может быть расценено как следствие токсикоза в начальном периоде болезни. По мере выздоровления эти симптомы постепенно исчезали. В группе больных ИКБ обложенность языка выявлялась достоверно реже, чем в других группах ( $p<0,001$ ). Сухость и обложенность языка чаще выявлялась у больных КЭ (47,3%), КР (55,5%) и КЭ+ИКБ (38,7%), чем среди больных ИКБ (11,7%) как моноинфекции ( $p<0,001$ ). Язык оставался влажным, чистым чаще у больных ИКБ (33,9%), чем у больных КЭ (7,0%), КР (6,7%) и КЭ+ИКБ (8,0%) ( $p<0,001$ ) и, преимущественно наблюдался при легком течении болезни. Увеличение размеров печени и ее болезненность наиболее часто отмечалось у больных КР (21,5%), чем у больных других групп ( $p<0,05$ ). У больных КЭ (7,5%), ИКБ (9,6%) и КЭ+ИКБ (10,7%) частота выявления увеличения размеров печени не имела достоверной разницы ( $p>0,05$ ). Увеличение селезенки установлено только у больных ИКБ - 0,9% и КР - 9,4% ( $p<0,05$ ).

Одним из характерных признаков начального периода клещевых инфекций было различной степени и характера нарушения со стороны ЦНС (Рис. 2). Они в большей степени были характерными для больных КЭ и КЭ+ИКБ. Так, оболочечные знаки наблюдались у больных КЭ в 61,8% случаях, ИКБ в 2,6% и КЭ+ИКБ в 44,0% случаев. Среди больных ИКБ признаки раздражения мозговых оболочек регистрировались гораздо реже, чем в других группах ( $p<0,001$ ). У больных КЭ оболочечные знаки регистрировались значительно чаще, чем среди больных КЭ+ИКБ ( $p<0,01$ ). Заторможенность, нарушение сознания, судорожный синдром, очаговые знаки, развитие астеновегетативного синдрома наблюдалось также часто в группах больных КЭ и КЭ+ИКБ. Судорожный синдром у больных КЭ регистрировался реже (3,2%), чем у больных КЭ+ИКБ (12,0%) ( $p<0,05$ ). Заторможенность, нарушение сознания, очаговые знаки, астенический синдром чаще отмечались среди больных микст-формами (КЭ+ИКБ), но частота регистрации признаков не имела достоверной разницы ( $p>0,05$ ).

Одним из значимых синдромов начального периода природноочаговых иксодовых заболеваний – это интоксикационный синдром. Его интенсивность и продолжительность при разных инфекциях имеют свои особенности, как по продолжительности, так и по интенсивности.

Наиболее продолжительная интоксикация выявлена в группе больных КЭ ( $11,3\pm 0,6$  дней;  $p<0,001$ ). Больные ИКБ, КР и КЭ+ИКБ отмечали улучшение самочувствия в более ранние сроки. Продолжительность интоксикации в группе больных КР ( $7,5\pm 0,4$  дней) и КЭ+ИКБ ( $7,6\pm 0,5$  дней) не имеет между собой достоверных различий ( $p>0,05$ ) и сохранялась более длительно, чем в группе больных ИКБ ( $5,9\pm 0,3$  дня) ( $p<0,01$ ). У больных КЭ болезнь протекала относительно с длительной лихорадкой ( $11,9\pm 0,5$  дней), чем у больных ИКБ ( $6,5\pm 0,3$  дней), КР ( $9,1\pm 0,5$  дней;  $p<0,001$ ) и КЭ+ИКБ ( $9,9\pm 0,9$  дней;  $p>0,05$ ).



**Рис. 2. Неврологические нарушения при клещевых инфекциях (в % к общему числу больных)**

Длительность лихорадочного периода у больных КР и КЭ+ИКБ не имела достоверных отличий, ( $p > 0,05$ ), однако она оказалась более длительной ( $p < 0,01$ ), чем у пациентов ИКБ. Продолжительность основных симптомов в группах больных КЭ, ИКБ, КР и КЭ+ИКБ представлена в таблице 2.

**Таблица 2.**  
**Средняя продолжительность основных клинических симптомов у больных природно-очаговыми трансмиссивными иксодовыми заболеваниями Восточной Сибири**

Симптомы	КЭ (n=655)	ИКБ (n=248)	КР (n=145)	КЭ+ИКБ (n=158)	Достоверность Различий (t)
Слабость	20,0±0,8	7,4±0,3	10,6±0,6	17,34±0,9	$p_{1, 2, 4, 5, 6} < 0,001$ ; $p_3 < 0,05$
Головная боль	14,4±0,6	5,9±0,3	7,8±0,5	13,2±0,7	$p_{4, 5, 6} < 0,001$
Головокружение	10,5±2,8	3,5±1,3	5,5±1,1	8,6±1,2	$p_1 < 0,05$ ; $p_5 < 0,01$
Тошнота	7,3±0,6	2,4±0,2	2,4±0,2	5,0±0,6	$p_{1, 2, 5, 6} < 0,001$ ; $p_3 < 0,01$
Рвота	6,5±0,8	1,7±0,4	1,0±0	4,1±0,5	$p_{1, 2, 5, 6} < 0,001$ ; $p_3 < 0,05$
Миалгии	6,6±0,4	4,7±0,3	6,7±0,5	8,6±0,8	$p_{1, 4, 5} < 0,001$ ; $p_{3, 6} < 0,05$
Склерит	8,7±0,7	5,7±0,4	6,5±0,4	9,1±0,5	$p_{1, 5, 6} < 0,001$ ; $p_3 < 0,05$
Гиперемия в зеве	7,6±0,6	5,7±0,4	6,4±0,4	7,5±0,4	$p_1 < 0,001$ ; $p_{2, 5} < 0,01$
Гепатомегалия	5,2±0,6	8,3±0,7	11,2±0,8	8,9±0,9	$p_{1, 4} < 0,01$
Спленомегалия	-	5,0±1,0	12,2±2,0	-	$p_4 < 0,001$

**Примечания:** \* - в процентах к общему у числу больных в группе  
 $p_1$  – различие между КЭ и ИКБ;  $p_2$  – различие между КЭ и КР;  
 $p_3$  – различие между КЭ и КЭ+ИКБ;  $p_4$  – различие между ИКБ и КР;  
 $p_5$  – различие между ИКБ и КЭ+ИКБ;  $p_6$  – различие между КР и КЭ+ИКБ

У больных КЭ и КЭ+ИКБ более длительно сохранялась общая слабость -  $20,0 \pm 0,8$  и  $17,3 \pm 0,9$  дней соответственно. У больных ИКБ общая слабость длилась в два раза короче, чем в группе больных КЭ ( $7,4 \pm 0,3$  дней;  $p < 0,001$ ). А у пациентов КР также достоверно короче оказалась продолжительность общей слабости по сравнению с пациентами с КЭ ( $10,6 \pm 0,6$  дней;  $p < 0,05$ ), и КЭ+ИКБ ( $p < 0,001$ ), но более длительно общая слабость сохранялась у больных КР по сравнению с ИКБ ( $7,4 \pm 0,3$  и  $10,6 \pm 0,6$  дня соответственно). У группы больных КЭ и КЭ+ИКБ головная боль характеризовалась большей продолжительностью ( $14,4 \pm 0,6$  и  $13,2 \pm 0,7$  дней соответственно), чем в других клинических группах ( $p < 0,001$ ). В то же время продолжительность головной боли имела относительно длительный срок в группе больных КР по сравнению с группой больных ИКБ ( $p < 0,001$ ).

Головокружение более длительно беспокоило больных КЭ -  $10,5 \pm 2,8$  дней, менее длительно - ИКБ -  $3,5 \pm 1,3$  дней ( $p < 0,05$ ). Тошнота ( $7,3 \pm 0,6$  дней) и рвота ( $6,5 \pm 0,8$  дней) сохранялись более длительный срок при КЭ, чем в других клинических группах ( $p < 0,001$ ). Также достоверными были различия по длительности указанных симптомов между ИКБ, КР и КЭ+ИКБ ( $p < 0,001$ ). Более длительное время жаловались на боли в мышцах больные КЭ+ИКБ ( $8,6 \pm 0,8$  дня) по сравнению с больными других групп ( $p < 0,05$ ). Что касается болей в суставах, то продолжительность данного синдрома во всех наблюдаемых группах примерно была одинакова, и между собой достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ).

Одними из часто встречаемых симптомов были инъекция сосудов склер и конъюнктивы. Они более продолжительное время сохранялись у больных КЭ ( $8,7 \pm 0,7$  дней) и КЭ+ИКБ ( $9,1 \pm 0,5$  дня), ( $p > 0,05$ ). У больных ИКБ и КР эти же симптомы наблюдались относительно реже и короче ( $5,7 \pm 0,4$  и  $6,5 \pm 0,4$  дней соответственно;  $p < 0,05$ ). Длительность сохранения гиперемии зева у больных КЭ и КЭ+ИКБ имела большую продолжительность чем в других группах пациентов ( $7,6 \pm 0,6$  и  $7,5 \pm 0,4$  дня соответственно;  $p < 0,001$ ). Эритема на кожных покровах сохранялась почти одинаково долго у группы больных ИКБ и КЭ+ИКБ ( $13,5 \pm 0,4$  и  $13,5 \pm 1,1$  дней соответственно;  $p > 0,05$ ). В длительности сохранения регионарного лимфаденита также достоверных отличий между изучаемыми группами не отмечено ( $p > 0,05$ ).

Относительно непродолжительное время отмечалось увеличение размеров печени у больных КЭ -  $5,2 \pm 0,6$  дней ( $p < 0,001$ ), по сравнению с группами больных ИКБ и КЭ+ИКБ. У них гепатомегалия сохранялась несколько дольше и, в среднем составила  $8,3 \pm 0,7$  и  $8,9 \pm 0,9$  дней соответственно ( $p > 0,05$ ). Однако в группе больных КР продолжительность гепатомегалии была относительно дольше, чем у всех остальных групп ( $11,2 \pm 0,8$  дней;  $p < 0,001$ ). Длительная спленомегалия также была характерна для больных КР и составила в среднем  $12,2 \pm 2,0$  дней, против  $5,0 \pm 1,0$  дней в группе больных ИКБ ( $p < 0,01$ ). По течению заболевания в клинических группах также выявлены определенные различия.

Легкое течение чаще отмечалось у больных ИКБ (20,6%;  $p < 0,001$ ). Среднетяжелое течение наблюдалось у большинства больных КЭ ИКБ КР и КЭ+ИКБ (70,2%, 76,3%, 67,3% и 72,8% соответственно). Однако достоверно чаще легкое течение регистрировалось в группе больных ИКБ (76,3%;  $p < 0,05$ ). Тяжелое течение инфекции наблюдалось среди больных ИКБ в 3,1% случаях, особенно при диссеминированной форме инфекции. У больных КР тяжелое течение регистрировалось в 14,3% случаев, что достоверно ниже, чем у больных КЭ и больных КЭ+ИКБ, но выше, чем у больных ИКБ ( $p < 0,001$ ).

**Выводы:** Таким образом, в результате проведенного сравнительного исследования клинической картины природно-очаговых трансмиссивных клещевых заболеваний Иркутской области выявлены свои особенности течения и отличительные признаки.

Если клиническая картина КР имеет характерные проявления болезни, то для микст-форм КЭ и ИКБ присущи признаки, которые создают определенные трудности в проведении дифференциальной диагностики. Особенно это наблюдается при диссеминированной форме ИКБ. Более выраженная интоксикация отмечалась у больных КЭ, менее выраженная - у больных ИКБ. Наибольшая продолжительность интоксикации и лихорадки отмечена у больных КЭ. У больных КР клиническая симптоматика была развернутой уже в первые дни болезни и состояние больных чаще, чем в других группах оценивалось при поступлении в стационар как тяжелое.

У больных КР, ИКБ и КЭ+ИКБ на кожном покрове были выявлены специфические изменения. Экзантема и первичный аффект в совокупности с регионарным лимфаденитом являются патогномоничными признаками для КР. Характерная триада симптомов (сыпь, первичный аффект, лимфаденит) позволяет своевременно установить диагноз КР и назначить соответствующее лечение. Мигрирующая эритема определялась при ИКБ и КЭ+ИКБ. Изменения со стороны нервной системы больше отмечалось у больных КЭ и микст-формами в виде менингеального симптомокомплекса и очаговых изменений.

При исследовании состояния внутренних органов были выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. У больных КР выявлялась брадикардия и гипотония. У больных ИКБ и КЭ+ИКБ выявлялась гипертензионный синдром, что может быть связано с более высоким удельным весом в этих клинических группах лиц старше 50 лет. Гепатомегалия отмечалась у больных всех групп, но более характерной она была для больных КР. Среди больных КР также чаще выявлялась спленомегалия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аитов К.А. Природно-очаговые трансмиссивные клещевые инфекции Прибайкалья: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.30, 14.00.10 /ИЭМ НЦ МЭ ВС НЦ СО РАМН, Иркутский гос. мед. университет. – Иркутск, 2005. – 48 с.
2. Борисов В.А. Клещевой энцефалит в Иркутской области: Автореф.дис. ... докт. мед. наук: 14.00.30, 14.00.10 /ИЭМ НЦ МЭ ВС НЦ СО РАМН, Иркутский гос. мед. университет. – Иркутск, 2002. – 42 с.
3. Аитов К.А., Борисов В.А., Малов И.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого риккетсиоза //Сборник трудов: Актуал. вопр. инфекц. патологии. Выпуск второй. - Иркутск, 1999. - С. 83-85.
4. Алексеев А.Н. Проблема взаимодействия боррелий, вируса клещевого энцефалита и антибиотиков при микст-инфекциях /А.Н. Алексеев, Е.В. Дубинина, Л.И. Волкова, М.А. Вашукова // Тез. докл. VI Российско-Итальянской научной конференции «инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». - Санкт-Петербург. - 2000. – С. 2.
5. Волкова Л.И. Клинико-эпидемиологические особенности микст-инфекций, передающиеся иксодовыми клещами в Свердловской области /Л.И. Волкова, М.В. Анкутдинова, И.Л. Русаков, О.Г. Охулкова //Матер. науч.- практ. конф. «Клещевые боррелиозы». – Ижевск: изд-во ООО «Ижтехносервис», 2002. – С. 89-91.

6. Лайковская Е.Э. Микст-инфекция Лайм-боррелиоза и клещевого энцефалита /Е.Э. Лайковская, О.М. Лесняк, Л.И. Волкова и др. //Проблемы клещевых боррелиозов. – М., 1993. – С. 93-97.

## РЕЗЮМЕ

### ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ТАЕЖНОГО ПРИРОДНОГО ОЧАГА ИНФЕКЦИИ

Природно-очаговые клещевые трансмиссивные инфекции, такие, как клещевой энцефалит (КЭ), иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), клещевой риккетсиоз (КР) и их сочетанные формы представляют серьезную проблему для здравоохранения в большинстве территорий Российской Федерации.

Сравнительная характеристика групп были проведены по основным симптомам, встречающимся в ранний период заболевания. При проведении сравнительного анализа оценивалась состояния больных при поступлении, степень тяжести течения болезни, длительность наиболее часто встречающихся симптомов в клинических группах. Если клиническая картина КР имеет характерные проявления болезни, то для микст-форм КЭ и ИКБ присущи признаки, которые создают определенные трудности в проведении дифференциальной диагностики. У больных КР, ИКБ и КЭ+ИКБ на кожном покрове были выявлены специфические изменения. При исследовании состояния внутренних органов были выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы.

УДК 576.35:517.948

### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРИКИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ НВУ ЭТИОЛОГИИ С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА И СТЕПЕНИ ФИБРОЗА

Алиев Б.Р., Абдукадирова М.А., Хидирова М.Б.

НИИ Вирусологии МЗ РУз,

Центр разработки программных продуктов и аппаратно-программных комплексов при Ташкентском университете информационных технологий

**Ключевые слова:** гепатит В, гепатоцит, фиброз печени, цирроз печени, математическое моделирование.

**Актуальность.** Несмотря на большие успехи в изучении этиологии, патогенеза, лечения и специфической профилактики гепатит В (ГВ) остается одной из основных проблем здравоохранения, может приводить к развитию хронической болезни печени и создает высокий риск трансформации в цирроз и рак печени.

Развитие инфекционного процесса при ГВ определяется не только свойствами вируса гепатита В, но и индивидуальными генетически детерминированными особенностями печени человека и взаимосвязанного функционирования молекулярно-генетических систем ВГВ и гепатоцита (ГЦ). При хроническом вирусном гепатите В (ХВГВ) снижается общее содержание матричной рибонуклеиновой кислоты в ГЦ, что может способствовать повышенной восприимчивости печени к различного рода воздействиям. Последние годы ознаменовались вспышкой исследований роли разнообразных типов коротких регуляторных РНК (микро-РНК, siРНК, piРНК) в развитии

патологий организма человека. В свете этого изучение функционального полиморфизма генов регуляторных молекул при хроническом ВГВ является актуальной проблемой.

Короткие регуляторные РНК участвуют в регуляции трансляции, формировании неактивного «молчащего» хроматина (silent chromatin) и в обеспечении защиты клетки и организма от перемещающихся подвижных элементов (транспозонов) ВГВ [1]. Усилители транскрипции активируют экспрессию генов ВГВ, действуя преимущественно в ГЦ.

Для облегчения планирования экспериментов по неинвазивной диагностике циррозов печени в настоящее время в мире осуществляются интенсивные разработки математических моделей патологий печени на основе уравнений в частных производных [2], обыкновенных дифференциальных уравнений [3]. Обзор научных работ в этом направлении показывает, что нет работ по математическому моделированию полиморфизма генов при вирусных циррозах печени (ЦП) с учетом временных взаимоотношений и особенностей пространственно-временной организации молекулярно-генетических процессов.

**Цель исследования** – математическое моделирование регуляторики печени при HBV циррозе печени с учетом генетического полиморфизма и степени развития фиброза.

**Методы исследования.** При математическом моделировании регуляторики печени при циррозе печени вирусной этиологии с учетом генетического полиморфизма и степени фиброза наиболее подходящим вариантом при анализе регуляторики взаимосвязанной деятельности генетических систем ГЦ и вирусов гепатита являются уравнения [4]:

$$\frac{dX_i(\tau)}{d\tau} = a_i \left( \prod_{j=1}^n X_j(\tau-h) \right) e^{-\sum_{j=1}^n d_{ij} X_j(\tau-h) - \sum_{j=1}^m f_{ij} Y_j(\tau-q)} - X_i(\tau); \quad (1)$$

$$\frac{dY_j(\tau)}{d\tau} = b_j \left( \prod_{l=1}^m Y_l(\tau-q) \right) \left( \prod_{k=1}^n X_k(\tau-h) \right) e^{-\sum_{p=1}^m f_{jp} Y_p(\tau-q)} - Y_j(\tau);$$

$$i = 1, 2, \dots, n; \quad j = 1, 2, \dots, m.$$

Здесь  $X_i(t)$ ,  $Y_i(t)$  – величины, характеризующие количество сигнала, соответствующего  $i$ -му генетическому элементу ГЦ и вируса в момент времени  $t$ ;  $n$ ,  $m$  – соответственно, количество рассматриваемых генетических систем ГЦ и вируса гепатита; значения всех параметров определяются в соответствии с функциональными характеристиками конкретных генетических элементов ГЦ и рассматриваемых вирусов.

Система уравнений (1) является довольно сложной системой функционально-дифференциальных уравнений с большим количеством переменных и параметров при больших значениях  $m$ ,  $n$ . Это создает определенные трудности при создании компьютерных программ, идентификации параметров и определении значений параметров. Для анализа наиболее общих закономерностей регуляторики взаимосвязанной деятельности генетических систем ГЦ и вирусов гепатита удобнее (с точки зрения простоты и наглядности) пользоваться следующей редуцированной системой уравнений (1)

$$\begin{aligned}\frac{dX(t)}{dt} &= aX(t-h)e^{-dY(t-h)} - X(t); \\ \frac{dY(t)}{dt} &= bX(t-h)Y(t-h)e^{-c_1X(t-h)-c_2Y(t-h)} - Y(t),\end{aligned}\quad (2)$$

где  $X(t)$ ,  $Y(t)$  – величины, характеризующие активности генетических систем ГЦ и вирусов гепатита, соответственно;  $a$ ,  $h$ ,  $d$ ,  $b$ ,  $c_1$ ,  $c_2$  – положительные постоянные, выражающие уровень ресурсобеспечения рассматриваемых генетических систем, степень их ингибирования и интервал времени, необходимого для осуществления петли обратной связи в системе клеточной регуляции.

Реализация системы функционально-дифференциальных уравнений (2) на РС может быть осуществлена различными способами. Наиболее простейшим и удобным при количественном анализе общих закономерностей поведения решений дифференциальных уравнений является метод конечно-разностных уравнений Эйлера. Применение этого метода приводит функционально-дифференциальные уравнения (2) к виду

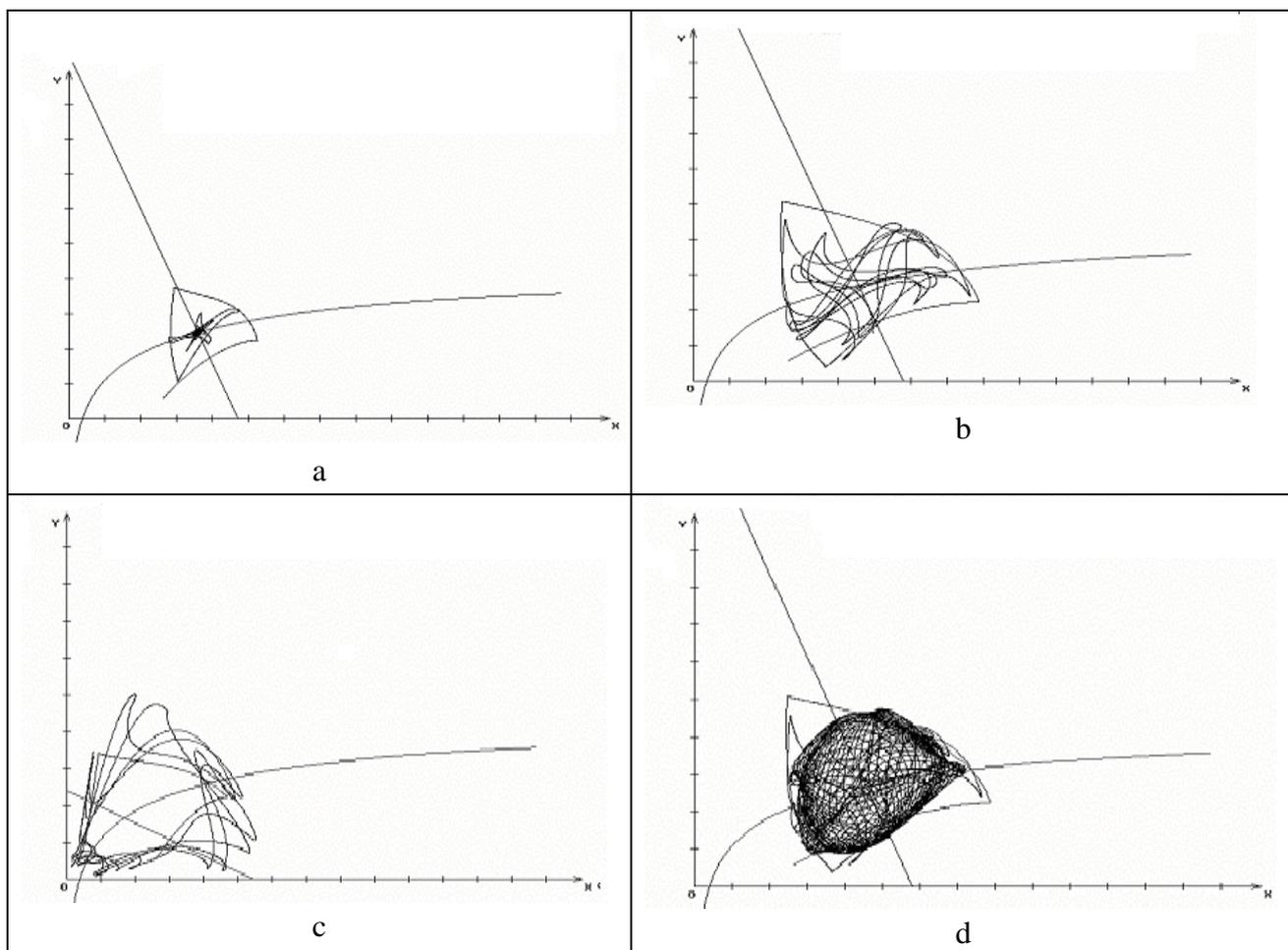
$$\begin{aligned}X(t + \Delta t) &= X(t) + \Delta t(aX(t - N\Delta t)\exp(-dY(t - N\Delta t)) - X(t)); \\ Y(t + \Delta t) &= Y(t) + \Delta t(bX(t - N\Delta t)Y(t - N\Delta t)\exp(-c_1X(t - N\Delta t) - \\ &\quad - c_2Y(t - N\Delta t)) - Y(t)),\end{aligned}\quad (3)$$

где  $\Delta t$  – шаг интегрирования уравнений на РС,  $N$  – положительно целое число, причем  $N\Delta t = h$ . Рабочие диапазоны значений параметров (3) определяются результатами качественного анализа (2) и необходимостью корректной (например, в смысле Адамара) реализации на РС. Уравнения (1)-(2) имеют положительный аттрактор в первом квадранте фазового пространства, т.е. их решения положительны, ограничены и непрерывны. Изменение значений параметров может привести к различным режимам поведения решений в первом квадранте фазового пространства.

**Результаты и обсуждение.** Данные компьютерных исследований функционально-дифференциальных уравнений типа (2) показывают корректность реализации (3) на РС при  $\Delta t < 0.01$ . На рис. 1 приведены некоторые фазовые картины, полученные на основе разработанного программного обеспечения для количественных исследований регуляторики взаимосвязанной деятельности генетических систем гепатоцита и вируса гепатита В.

Характерные показатели ГЦ и вируса задаются с помощью значений соответствующих параметров. При регулярных и нерегулярных колебаниях наблюдается периодическая активация молекулярно-генетических систем ГЦ и вирусов ГВ с последовательным чередованием доминирования. При этом наблюдается интенсивная экспрессия HBsAg и HBcAg.

Область нерегулярных колебаний характеризуется нарушением системы регуляции ГЦ с последовательным ухудшением функциональной активности, возникновением спонтанных хромосомных aberrаций и патологических аллелей. При этом могут наблюдаться случаи малых  $r$ -windows, внутри которых поведение гепатоцита носит нормальный характер.

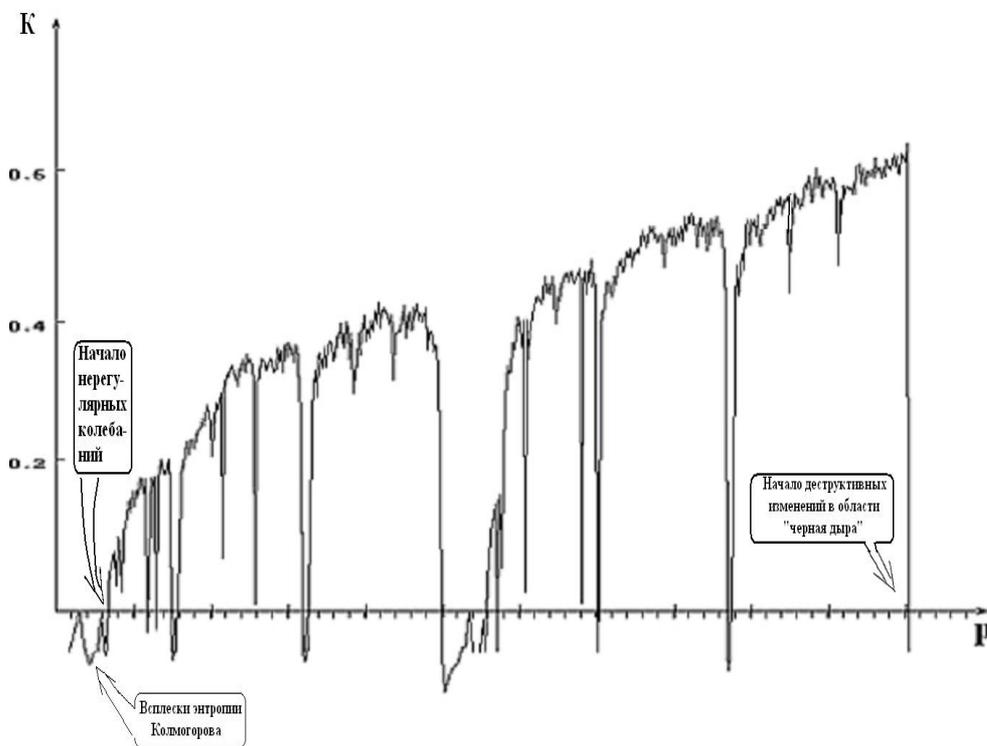


**Рис. 1. Характерные фазовые траектории (3), полученные с помощью РС (а – стационарное состояние, b, c – колебательные режимы, d – нерегулярное колебание (хаос))**

Размеры локальных неоднородностей  $r$ -windows в области динамического хаоса неодинаковы. Можно различать маленькие, средние и крупные регионы локальной неоднородности в области динамического хаоса рассматриваемых систем. Вход в  $r$ -windows в области динамического хаоса происходит резко, без всяких предшествующих признаков. В отличие от этого, выход из  $r$ -windows в область динамического хаоса происходит, как и первичное вхождение, после ряда бифуркаций (в которых показатель Ляпунова равен нулю) устойчивых колебаний. Следовательно, вход в область динамического хаоса (из основного и из малых регионов нормального поведения) легко заранее диагностируется, что может быть использовано в медико-биологической практике при диагностировании болезней, связанных с нарушением временных взаимоотношений в регуляторной цепи рассматриваемой системы организма.

Особенно актуально исследование структурных особенностей области регулярного поведения, степени хаотичности и области резких деструктивных изменений вследствие актуальности ранней диагностики различных стадий фиброза и цирроза печени. Так, различная степень хаотичности области динамического хаоса соответствует различным степеням фиброза печени. Дальнейшее ухудшение регуляторики печени приводит к эффекту «черная дыра» – резкому деструктивному изменению регуляторики печени. Вероятно, это приводит к неблагоприятному исходу гепатита В – раку печени. Цирроз

считается предраковым состоянием печени и, по-видимому, область деструктивных изменений можно идентифицировать как начало развития рака печени. Вход в область нерегулярных колебаний (возникновение хромосомных aberrаций с полиморфными вариантами генов) может быть прогнозирован: ему предшествует серия всплесков (рис. 2) значений энтропии Колмогорова.



**Рис. 2. Рельеф области нерегулярных колебаний**

Анализ деформации фазового пространства в окрестности выбранной точки позволяет определять характер регулярных, бифуркационных, нерегулярных и деструктивных поведений молекулярно-генетической системы «гепатоцит – вирус гепатита В», что позволяет исследовать взаимосвязи частоты хромосомных aberrаций с полиморфными вариантами генов. Вычисляя динамические показатели систем регуляторики в конкретной точке области, на основе проведенных на РС большого числа расчетов, выделены области однородных решений в параметрическом пространстве уравнений регуляторики молекулярно-генетической системы «гепатоцит – вирус гепатита В».

На основе проведенных вычислительных экспериментов выявлено, что при хронических повреждениях печени увеличивается энергетическая активность печени – активность митохондриальных ферментов как следствие мутации в генах, кодирующих эти ферменты. Выявлена нелинейная зависимость степени фиброза печени от ферментативных нарушений и вирусной нагрузки.

Серия вычислительных экспериментов по управлению регуляторикой печени с целью нормализации состояния печени, показывает, что существует порог обратимости процессов фиброза. Также компьютерные исследования показывают, что коррекция состояния печени может носить «логичный» (путем подавления активности вирусной системы) и «не логичный» (путем усиления вирусной системы) характеры.

Таким образом, разработанные модельное и программное обеспечения количественных исследований молекулярно-генетических механизмов взаимосвязанной деятельности гепатоцита и вирусов гепатита В позволяют проводить анализ, на основе вычислительных экспериментов, основных закономерностей инфекционного процесса при ГВ, частоты хромосомных aberrаций с полиморфными вариантами генов. В ходе количественных исследований были получены следующие режимы рассматриваемого процесса: очищение, временный симбиоз, регулярные и нерегулярные колебания, резкие деструктивные изменения, которые указывают на развитие различных клинические форм ГВ.

#### **Выводы.**

Разработанные модельное и программное обеспечения количественных исследований молекулярно-генетических механизмов взаимосвязанной деятельности гепатоцита и вирусов гепатита В на основе вычислительных экспериментов позволяют проводить анализ основных закономерностей инфекционного процесса при ГВ, частоты хромосомных aberrаций с полиморфными вариантами генов. Различная степень хаотичности области динамического хаоса соответствует различным степеням фиброза печени и клиническим формам ГВ.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Lau CC, Sun T, Ching AK, He M, Li JW, Wong AM, Co NN, Chan AW, Li PS, Lung RW, Tong JH, Lai PB, Chan HL, To KF, Chan TF, Wong N. Viral-human chimeric transcript predisposes risk to liver cancer development and progression. // *Cancer Cell*. 2014; V. 25: P. 335-349.
2. Friedman A, Hao W. Mathematical modeling of liver fibrosis. *Math. Biosci. Eng.* 2017 Feb 1;14(1) pp. 143-164.
3. Pratt A. C., Wattis A.D., Salter A.M. Mathematical modelling of hepatic lipid metabolism. *Mathematical Biosciences* 262, 2015, pp. 167–181.
4. Сайдалиева М., Хидирова М.Б., Алиев Б.Р. Моделирование последовательного осуществления молекулярно-генетических процессов при инфекции гепатоцитов вирусами гепатита В // *Инфекция, иммунитет и фармакология. Научно-практический журнал*. Т. 2, No 3, 2014, с.106-112.

#### **ХУЛОСА**

Гепатоцит ва гепатит В вирусларининг ўзаро боғлиқ фаолиятларида модел ва дастурий таъминоти ишлаб чиқилган молекулярно-генетик механизмларнинг ҳисоблаш тажрибалари асосида ГВ да инфекция жараённинг асосий қонунларини, хромосомалар aberrацияси суръатини генларнинг полиморф вариантлари билан таҳлил қилиш имконини беради. Динамик тартибсизлик қисмининг турли даражаси жигар фибрози ривожланиши даражасига ва ГВ нинг клиник шаклларига мос келади.

#### **RESUME**

The developed model and software for quantitative studies of molecular-genetic mechanisms related activities hepatocyte and viral hepatitis B based on computational experiments allow for the analysis of the basic laws of infection with hepatitis B, the frequency of chromosomal

aberrations with polymorphic variants of genes. Different degrees of randomness of the area of dynamical chaos corresponds to the degree of liver fibrosis and hepatitis B clinical forms.

УДК: 616.2.-053.2-08

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ  
РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

**Арипова Д. Р.  
ТашПМИ**

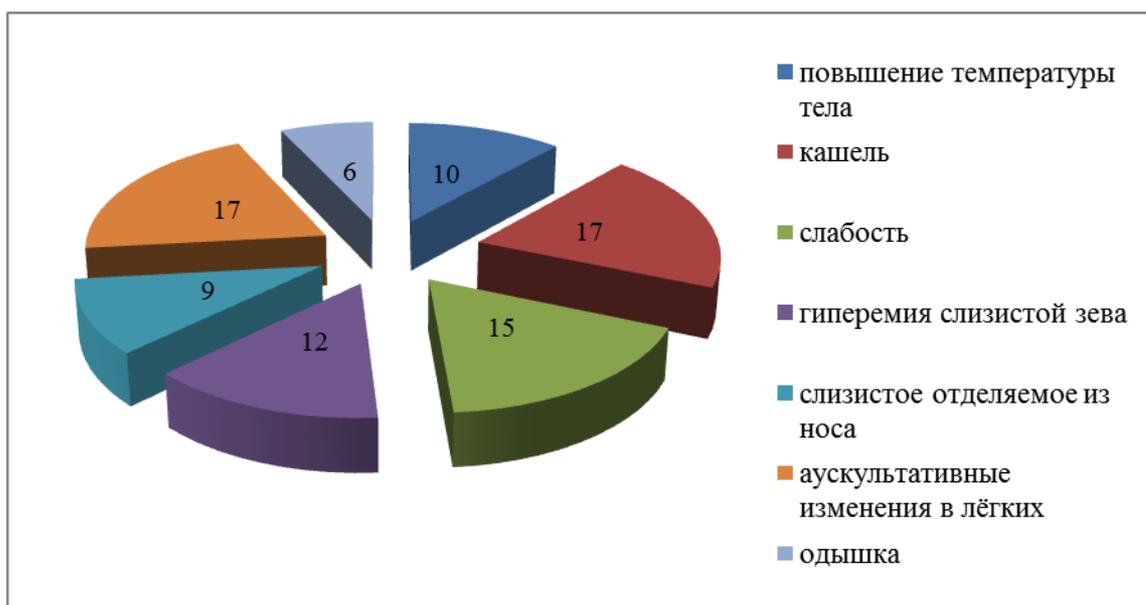
**Ключевые слова:** Инфекции респираторного тракта, бронхит, полиоксидоний, иммуномодуляция, иммунокоррекция

**Актуальность проблемы.** Инфекции респираторного тракта занимают первое место в детской инфекционной патологии и доставляют много проблем врачам-педиатрам, родителям и самим детям [4]. Но особенно много проблем от рецидивирующих респираторных инфекций, например, рецидивирующих бронхитов. Это наиболее частое заболевание у детей и они могут повторяться каждые 1–1,5 мес. Около 80 % детей обращаются на прием к иммунологу именно по поводу рецидивирующих респираторных заболеваний. На частоту инфекций влияет целый комплекс факторов, включая анатомо-физиологические особенности респираторного тракта у детей, запаздывания развития иммунной системы, социальные условия жизни (питания, бытовые условия), а также состав микрофлоры дыхательных путей. Ряд исследователей указывают на нарушение клеточного и гуморального иммунитета у данной группы больных [1,3,5]. В связи с этим изучение состояния иммунитета и его эффективная коррекция является одним из путей профилактики хронических бронхолегочных заболеваний у детей, больных рецидивирующими бронхитами [2].

**Цель исследования.** Обосновать эффективность применения иммунокоррегирующей терапии на примере «Полиоксидония» в комплексном лечении рецидивирующего бронхита у детей.

**Материалы и методы исследования.** Нами было проведено обследование 17 детей в возрасте от 3 до 10 лет с диагнозом рецидивирующий бронхит, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в городской детской клинической больнице №1 города Ташкента. Для определения эффективности предлагаемой терапии, обследованные нами больные, были распределены на 2 группы: основная группа больных была сформирована из 10 детей, которым в составе комплексной терапии был назначен иммунокоррегирующий препарат полиоксидоний по 0,1 мг/кг в течении 10 дней внутримышечно на курс 5 инъекций. Группа сравнения была сформирована из 7 человек, получающих лечение без использования препарата полиоксидония. Всем больным было проведено полное клиническое обследование (осмотр, аускультация, пальпация, перкуссия), а также проведено иммунологическое обследование, которое включало определение уровней интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-6 в мокроте. Исследование проводили методом иммуноферментного анализа с помощью стандартного набора реагентов «ИЛ-1 $\beta$ -ИФА-БЕСТ»; «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ»; «ИЛ-1Ra-ИФА-БЕСТ» (Россия).

**Результаты исследований.** При обследовании больных с рецидивирующим бронхитом обращали внимание на общее состояние, наличие характерных для них жалоб, выясняли физикальные данные легких, внутренних органов, а также наличие других хронических очагов инфекций. Диагноз «рецидивирующий бронхит» устанавливался на основании анализа анамнестических данных, объективного осмотра с выявлением общих признаков болезни. Клинический осмотр проводился с учётом всех признаков. Основные клинические симптомы выявленные у обследованных больных представлены на рисунке 1.



**Рис.1. Клинические проявления обследуемых детей, больных рецидивирующим бронхитом.**

Как видно из рисунка 1, у 10 (58,8%) больных отмечалось повышение температуры до субфебрильных значений, слабость возникала практически у всех больных и составила 88,2%. Нами было выявлено, что помимо рецидивирующего бронхита у детей наблюдались хронический риносинусит, который был выявлен у 9 (52,9%) обследованных больных, у 16 (94,1%) детей хронический тонзиллит, пищевая аллергия наблюдалась у 6 (35,3%) больных. Кашель имел самый разнообразный характер и наблюдался у всех обследуемых больных. Чаще он был влажный, грубый, в некоторых случаях сухой, реже приступообразный. Сухой кашель беспокоил 45,1% пациентов, а влажный кашель у 54,9% больных. Продолжительность кашля составляла около 3-4 недель, иногда больше. Одышка наблюдалось у 32% больных. Из физикальных признаков в остром периоде заболевания отмечают хрипы влажные и сухие, самого разнообразного звучания, изменчивые по характеру и локализации. Наличие жесткого дыхания и хрипов отмечалось в обеих группах. При этом аускультативные изменения в легких выслушивались у 100% больных. Нами определено количественное содержание цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-1-RA, IL-6 у 17 детей, больных рецидивирующим бронхитом. IL-1 $\beta$ , IL-1-RA и IL-6 - многофункциональные цитокины с широким спектром действия, играют ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, одни из первых включается в защитную реакцию организма при действии патогенных факторов. Изучение профиля цитокина IL-1 $\beta$ , его физиологического антагониста IL-1-RA и IL-6 в лаборатории

иммуноцитокінов у обстежених нами дітей з рецидивуючим бронхітом показало, що у більшості пацієнтів відзначалося більше ніж 2-х кратне збільшення ІЛ-1 $\beta$  при зниженому показателі рецепторного антагоніста. В середньому показателі ІЛ-6 склав 8,9 $\pm$ 0,7 пг/мл, ІЛ-1 $\beta$  6,9 $\pm$ 0,5 пг/мл, показателі ІЛ-1-РА 81,2  $\pm$ 5,1 пг/мл, при контрольних даних групи здорових дітей ІЛ-1 $\beta$  2,55 $\pm$ 0,68 пг/мл, ІЛ-1-РА 104,5 $\pm$ 2,0 пг/мл і ІЛ-6 6,1 $\pm$ 0,35 пг/мл відповідно. Баланс між цитокінами грає важливу роль в захисті організму від інфекційних агентів (віруси, бактерії) і обмеженні подальшого пошкодження уражених тканин, викликаних запальними реакціями організму. Виявлене у обстежених нами хворих підвищене вміщення цитокінів є несприятливим прогностичним ознакою, що характеризує загострення патологічного процесу, а також поширення запальних реакцій на організм в цілому. Нестабільні показателі цитокінів негативно впливають на перебіг рецидивуючого бронхіту і супутніх захворювань і вимагають відповідної імунологічної корекції[2].

Традиційне лікування, яке було використано в 2 групах включало створення оптимального повітряного режиму, усунення порушень бронхіальної прохідності, зниження реактивності бронхів, призначення муко- і секретолітиків, бронхолітиків, переважно в формі інгаляцій. Антибактеріальну терапію призначали за показаннями курсом на 5-7 днів. Достатню кількість рідини, фізіотерапевтичні процедури, покращуючі крово- і лімфообіг в легенях і бронхах, масаж, ЛФК, при необхідності – санація носоглотки. Дітям з алергічними проявами створювали щадячий антигенний режим: призначення елімінаційних дієт, обмеження контакту з алергенами. Медикаментозну і немедикаментозну терапію проводили згідно прийнятих стандартів лікування рецидивуючого бронхіту. Вивчена динаміка клінічної картини і проведено аналіз тривалості клінічних симптомів у дітей з рецидивуючим бронхітом при включенні в традиційну терапію імунокорегуючого препарату поліоксидонію по 0,1 мг/кг препарату в/м №5 через день в перебігу 10 днів. Переносимість поліоксидонію в основній групі була доброю. Побічних реакцій нами не було відзначено. Аналіз даних дослідження показав більш швидку позитивну динаміку клінічних проявів в основній групі хворих у дітей, отримавших разом з традиційною терапією препарат «поліоксидоній», вже на 3-й день терапії зафіксовані нормальні цифри температурної реакції, підвищення апетиту, покращення загального самопочуття хворих в порівнянні з контрольною групою. Зменшився кашель, такі симптоми як біль в горлі або слизове виділення з носа припинилося на 2 день застосування комплексної терапії. З фізикальних ознак аускультативно виявлялося зниження кількості вологих і сухих хрипів. Погіршення стану і перебігу захворювання ні у одного хворого не відзначалося. При порівнянні імунологічних показателів цитокінів у досліджуваних хворих до лікування і після лікування, було виявлено, що в основній групі, отримавших комплексну терапію поліоксидонієм, відзначається позитивна динаміка показателів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 і ІЛ-1-Ра і наближення до нормативних показателів, тоді як в групі порівняння, отримавших тільки традиційну терапію, показателі ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-1-Ра змінилися незначально. Так показателі ІЛ-1 $\beta$  в основній групі до лікування становили 6,2 $\pm$ 0,2 пг/мл, а після лікування знизилися в 2 рази і становили 3,2 $\pm$ 0,5 пг/мл і наблизилися до нормативних показателів, ІЛ-6 і ІЛ-1-Ра також наблизилися до нормативних показателів

и составили  $6,9 \pm 0,7$  пг/мл и  $96,4 \pm 0,3$  пг/мл соответственно. В группе больных получавших комплексную терапию с включением полиоксидония длительность ремиссии рецидивирующего бронхита составила: 11 месяцев у 7 больных, 8 месяцев у 2 больных, в контрольной группе больных находящихся только на традиционной терапии ремиссия 3 месяца наблюдалась у 5 больных и 1 месяц у 2 больных.

**Вывод.** Таким образом, установлено, что проведённые клинико-иммунологические исследования больных рецидивирующим бронхитом до и после окончания лечения показали, что включение полиоксидония в комплексную терапию детей, больных бронхиальной астмой благоприятно отражается на клинической картине заболевания, способствует увеличению длительности ремиссии, профилактике обострений сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний. Улучшения в клинической картине заболевания сопровождаются *положительной динамикой иммунологических показателей по окончании лечения*. Это свидетельствует о необходимости включения в комплекс лечения у детей иммунокорректирующей терапии полиоксидонием с учётом клинической картины и индивидуальной иммунологической реактивности, с целью оптимизации лечения, возможности добиться *значительного терапевтического эффекта и контроля заболевания, тем самым улучшить качество жизни больных*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Учайкин В.Ф. Особенности лечения и профилактики у детей с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта. Педиатрия. 2009; 87 (1): 134–136.
2. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - М., 2000. - № 1. - С. 9-16.
3. Ярцева М.И., Яковлева К.И., Плахтиенко М.В. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети // Педиатрия. 2006, том 08.
4. Feasibility of influenza immunization for inner-city children aged 6 to 23 months / R.K. Zimmerman, A. Hoberman, M.P. Nowalk. et al. // Am. J. Prev. Med. - 2008. - Vol.27, N 5. - P.397-403.
5. Giorgi Rossi P., Faustini A., Spadea T., Perucci C.A.. Choosing immunisation coverage indicators at the local level // Eur. J. Epidemiol. - 2004. - Vol.19. - N 10. - P.979-985.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

**Арипова Д. Р.**

Всем больным было проведено полное клиническое обследование (осмотр, аускультация, пальпация, перкуссия), а также проведено иммунологическое обследование, которое включало определение уровней интерлейкинов  $IL-1\beta$ ,  $IL-1Ra$ ,  $IL-6$  в мокроте. Установлено, что проведённые клинико-иммунологические исследования больных рецидивирующим бронхитом до и после окончания лечения показали, что включение полиоксидония в комплексную терапию детей, больных бронхиальной астмой благоприятно отражается на клинической картине заболевания, способствует увеличению длительности ремиссии, профилактике обострений сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний

## SUMMARY

### CLINICAL AND LABORATORY SUBSTANTIATION OF IMMUNOMODULATING THERAPY OF RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

Aripova D.R.

All patients underwent a complete clinical examination (inspection, auscultation, palpation, percussion), and conducted immunological examination, which included the definition of the levels of interleukins IL-1 $\beta$ , IL -1Ra, IL -6v sputum. found that conducted the clinical and immunological studies of patients with recurrent bronchitis before and after treatment showed that the inclusion of polyoxidonium the complex therapy of children with bronchial asthma favorable effect on the clinical picture of the disease, increases the duration of remission, prevention of exacerbations associated infectious and inflammatory diseases

### К ВОПРОСУ ВЗАИМОСВЯЗИ СОСТОЯНИЯ ГЛУТАТИОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХВГС.

Арипходжаева Г.З., Касымов И.А.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, глутатион, глутатионзависимые ферменты.

**Актуальность.** Серьезность ситуации, сложившей по вирусному гепатиту С, определяется высокой частотой формирования хронических форм, длительным бессимптомным течением, манифестацией заболевания на поздних стадиях (цирроз печени), ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [12, 15, 5, 11, 6]. Клинический опыт показывает, что при нахождении вируса С в организме человека формирование в печени агрессивного течения патологического процесса с финальным исходом в цирроз происходит как в короткие, так и в пролонгированные сроки [9, 5]. Любой патологический процесс, в том числе при вирусных гепатитах, сопровождается повышенным образованием свободных радикалов и связанное с этим усиление процессов пероксидации липидов, что сопровождается нарушением свойств биологических мембран и нарушением функционирования клеток [2, 1]. Основную функцию защиты при активации процессов липопероксидации выполняет антиоксидантная система клеток, недостаточность которой становится одним из факторов активации прооксидантных реакций в организме. Важным компонентом антиоксидантной системы является глутатионзависимое звено, включающее глутатион и зависимые от него ферменты – глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу и глутатионтрансферазу [4, 1]. Молекулярные механизмы патологических процессов в печени, определяющие состояние метаболической адаптации и исходы заболевания при ХВГС, являются одним из важных направлений современной гепатологии [4, 1].

**Целью** исследования явилось изучение состояния антиоксидантной системы у больных ХВГС и коррекция патогенетической терапии с учетом изменений глутатионзависимых ферментов.

**Материалы и методы.** Обследовано 196 пациентов с ХГС в стадии реактивации в возрасте от 19 до 55 лет. Из них мужчин было 73 (37%), женщин - 123 (63%). Диагноз

устанавливался на основании клинико-лабораторных данных, а также результатов ПЦР (РНК- HCV) и ИФА (анти- HCV). Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей с отсутствием маркеров гепатитов. Больные по генотипам вируса С распределились следующим образом: 1 генотип - у 108 больного (55,1%), 2 генотип – у 37 больных (18,9%), 3 генотип – у 51 больных (26,0%). Давность заболевания составляла от 5 до 15 лет.

Состояние антиоксидантной защиты определяли по показателям активности глутатиона и глутатионзависимых ферментов. Общий (GS) и, восстановленный (GSH) и окисленный глутатион (GSSG) определяли по Чернышову В.Г. [14]. Активность глутатионзависимых ферментов: глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), глутатинтрансферазы (ГТ) определяли методом С.Н.Власовой и соавт.[3].

Вирусная нагрузка и генотип вируса С определялись методом ПЦР в реальном времени Rotor Gene (Corbet Research, Australia) с использованием наборов «Рибосорб-амплифенс» (Россия). Патогенетическая терапия включала дезинтоксикационные препараты: физиологический раствор 0,9%, раствор глюкозы 5%, реосорбилакт в/в капельно; гепатопротекторные препараты: фосфоглив, эссенциале, нео-стронже минофаген, гепа-мерц, комплекс витаминов; желчегонные препараты.

Результаты исследования обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft и применением *t*-критерия Стьюдента.

**Полученные результаты и обсуждения.** Результаты исследований уровней глутатионовой антиперекисной защиты показали, что у больных ХВГС наблюдается достоверный срыв гомеостатической функции системы глутатиона. Как видно по данным, представленным в табл. 1, у обследованных больных наблюдается выраженное снижение уровня GS и GSH – практически в 2 раза, показатели GSSG ниже таковых у здоровых лиц в 1,6 раза. Наряду со снижением уровней глутатиона у обследованных больных отмечается супрессия активности глутатионзависимых ферментов. Активность ГП снижается по отношению к показателям здоровых лиц в 1,8 раза. В такой же степени снижается и активность ГТ. Достоверные изменения по отношению к показателям здоровых лиц, но в меньшей выраженности наблюдаются и в активности ГР (табл.1).

**Таблица 1.**

**Показатели антиоксидантной системы в группах больных ХВГС, n=196**

Биохимические показатели	Здоровые, n=20	Общая группа больных, n=196
GS, мкмоль/мл.эр.	45,3 ± 2,12	23,7±0,45*
GSH, мкмоль/мл.эр.	43,2±2,14	22,2±0,45*
GSSG, мкмоль/мл.эр.	2,15±0,15	1,51±0,04*
ГР, мкмоль/НАДФН/мин/Нб	2,84±0,13	2,14±0,04*
ГП, мкмоль/GSSG/мин/Нб	583,5±28,28	332,3±6,17*
ГТ, мкмоль/ GSH/мин/Нб	2,44±0,11	1,35±0,03*

Примечание: \* - наличие достоверности различий от показателей здоровых лиц; # - наличие достоверности различий от I группы; § - наличие достоверности различий от II группы; ● - наличие достоверности отличий от показателей общей группы больных.

Результаты проведенных исследований обусловили наш интерес к вопросу наличия уровней супрессии глутатионовой антиоксидантной защиты. Анализ полученных данных показывает, что из трех глутатионзависимых ферментов – ГР, ГП, ГТ, наиболее последователен в своей взаимосвязи с выраженностью клинических симптомов интоксикации – ведущим клиническим синдромом в группе обследованных больных, является фермент ГП. По степени снижения активности ГП условно выделено 3 степени глутатионовой недостаточности: компенсированная – снижение до 30% от контрольных показателей, субкомпенсированная – снижение от 30 до 50% и декомпенсированная – снижение показателей ГП свыше 50% от контроля.

Учитывая выявленное снижение активности глутатионовой системы для коррекции нарушений в системе глутатиона нами использован «Глутион» - препарат фирмы «Welfarm» производство Испания, содержащий в своем составе GSH. Неоднородность больных по степени глутатионовой недостаточности позволила нам разделить больных на 3 группы: с компенсированной степенью глутатионовой недостаточности (I группа), с субкомпенсированной (II группа) и с декомпенсированной (III группа) степенью глутатионовой недостаточности. В каждой из групп нами был применен препарат Глутион® в дозе 600 мг на физиологическом растворе в/в капельно в течение 10 дней на фоне дезинтоксикационной и симптоматической терапии.

На фоне проводимой терапии препаратом Глутион® отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение показателей GS и GSH по отношению как к показателями до начала лечения, так и к показателями после проведенной базисной терапии (табл. 2). Необходимо отметить, что у больных I группы - компенсированная степень глутатионовой недостаточности, к концу курса лечения препаратом Глутион® уровень ГП достоверно ( $p < 0,05$ ) повышался и при этом отличался от показателей больных, получивших базовую терапию. Уровень ГР у больных I группы сохранялся на достаточно высоких показателях независимо от проводимой терапии. При анализе таковых показателей у больных с субкомпенсированной и декомпенсированной глутатионовой недостаточностью (II и III группа больных) выявлено повышение GS, GSH, ГР, ГП как у больных с субкомпенсированной, так и с декомпенсированной глутатионовой недостаточностью, но достоверности отличий от показателей до начала лечения не отмечается. Полученные результаты позволили нам сделать вывод о возможности достижения удовлетворительной коррекции равновесия ПОЛ/АОС препаратом Глутион® 600 мг только в группе больных с компенсированной степенью глутатионовой недостаточности.

Следующим этапом наших исследований явилось повышение дозы препарата до 1200 мг в сутки у больных II и III групп глутатионовой недостаточности - субкомпенсированной и декомпенсированной. Результаты проведенных исследований показали достоверное повышение показателей активности GS, GSH и ГП у больных как во II, так и в III группах больных по отношению к группе больных получивших Глутиона в дозе 600 мг/сутки, что позволило уже оценить показатели II группы больных как компенсированную стадию глутатионовой недостаточности, а показатели III группы больных фактически стали соответствовать субкомпенсированной стадии глутатионовой недостаточности.

Биооксидант – глутатион и его ферментная редокс-система играют важную роль в метаболизме клеток [8, 10]. Глутатион и глутатионзависимые ферменты выполняют

важную функцию в интегративной системе организма, способствуя клеточной адаптации к окислительному стрессу [10].

Таблица 2.

**Эффективность 10 дневного курса лечения препаратом Глутион® (600 мг в сутки) в группах больных ХВГС с различной степенью недостаточности глутатионовой системы**

Биохимические показатели	Здоровые	Группы обследованных больных							
		Стадии глутатионовой недостаточности							
		I группа				II группа			
		Компенсация				Субкомпенсация			
		Базисная терапия		10 дневное лечение препаратом Глутион 600 мг		Базисная терапия		10 дневное лечение препаратом Глутион 600 мг	
До лечения n=11	После лечения n=11	До лечения n=13	После лечения n=13	До лечения n=12	После лечения n=12	До лечения n=13	После лечения n=13		
GS, мкмоль/мл. эр.	45,3±2,1	28,8±2,27*	30,8±2,43*	28,8±2,08*	38,2±2,83* <sup>1 3</sup>	23,1±1,77*	23,7±1,82*	22,1±1,59*	26,4±2,12* <sub>2</sub>
GSH, мкмоль/мл. эр.	43,2±2,14	27±2,2*	29,1±2,3*	27±1,95*	36,4±2,69* <sup>1 3</sup>	21,5±1,62*	22,1±1,7*	20,6±1,51*	24,7±1,99* <sub>2</sub>
GSSG, мкмоль/мл. эр.	2,15±0,15	1,71±0,15	1,70±0,15	1,73±0,16	1,80±0,14	1,52±0,13*	1,6±0,13*	1,5±0,11*	1,7±0,13*
ГР, мкмоль/НАДФН/мин/Нб	2,84±0,13	3,36±0,15	3,0±0,13	3,2±0,13	2,9±0,12	2,28±0,18*	2,09±0,16*	2,1±0,16*	2,11±0,15* <sub>2</sub>
ГП, мкмоль/GSSG/мин/Нб	583,5±28,3	441,6±34,8*	466,1±36,7*	437,4±31,5*	526,3±37,9	357,6±27,3*	360,8±27,6*	348,2±25,1*	402,7±29,0* <sub>2 3</sub>
ГТ, мкмоль/GSH/мин/Нб	2,44±0,11	2,16±0,24	2,11±0,15	2,1±0,16	2,1±0,15	1,25±0,1*	1,3±0,12*	1,19±0,1	1,4±0,13*

Примечание: \*- достоверность отличий от контроля; 1 - достоверность отличий до и после лечения; 2 - достоверность отличий между группами с компенсацией и субкомпенсацией после лечения; 3 - достоверность отличий между базисной терапией и глутионом после лечения.

Известно, что в условиях патологии уровень глутатиона в значительной степени определяется изменением активности ферментных систем, регулирующих соотношение его окисленной и восстановленной форм [13]. Особый интерес в наших исследованиях

представляет динамика ГР, уровень которой у больных I группы – с компенсированной глутатионовой недостаточностью, сохранялся на достаточно высоких показателях независимо от проводимой терапии, что рассматривается как положительное адаптивное напряжение этого ферментного звена, направленное на поддержания редокс потенциала клетки. Это явление, на наш взгляд, может рассматриваться как функциональная стимуляция глутатионовой системы, поддержание которой введением экзогенного глутатиона позволяет активизировать важный фермент антирадикальной защиты – ГП [8, 7].

Таким образом, применение препарата Глутинон® с учетом индивидуальных показателей степеней глутатионовой недостаточности позволяет поддержать в организме больного функциональную активность глутатионовой системы. Данный метод позволит назначать своевременную индивидуальную патогенетически ориентированную терапию, повысить экономический эффект путём сокращения сроков временной нетрудоспособности, сроков пребывания больного в стационаре. Социальная значимость предлагаемого метода лечения заключается в снижении инвалидизации больных хроническим вирусным гепатитом С.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арипов О.А. Молекулярные механизмы клеточной гибели при гепатитах и пути их коррекции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, 2010.
2. Бугаев А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2002. – №4. – С.21-25.
3. Власова С.Н., Шабунина Е.И., Переслегина И.А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. Лабораторное дело. 1990; (8): 19-22.
4. Глушков С.И. Нарушение системы глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками с различными механизмами токсического действия. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., 2006.
5. Даминов Т.О., Туйчиев Л.Н., Қодиров Б.А., Ходжаева М.А., Мўминова М.Т., Маматмусаев Ф.Ш. // Болаларда ўткир В ва С вирусли гепатитнинг реконвалесценция даврида гепатобилиар тизимда аниқланган ўзгаришларнинг клиник-лаборатор хусусиятлари // O'zbekiston tibbiyoti Jurnal. – 2012. - №2. – С. 6-8.
6. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Москва, 2014. – 75 с.
7. Кротенко Н.В., Алифирова В.М., Иванова С.А. Параметры антиоксидантной защиты при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – №7(2). – С. 53-56.
8. Кулинский В.И., Леонова З.А., Колесниченко Л.С., Малов И.В., Данилов Ю.А. Система глутатиона в эритроцитах и плазме крови при вирусных гепатитах // Биомедицинская химия. – 2007. – Т.53. – №1. – С. 91-98.
9. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2009. - №2. – С. 5-8.
10. Октябрьский О.Н., Смирнова Т.В. Редокс регуляция клеточных функций // Биохимия. – 2007. - №72(2). – С. 132-145.

11. Приказ Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан №5 от 05.01. 2012 года «О мерах по совершенствованию борьбы с вирусными гепатитами в Республике». – Т. – 2012. – 67 с.
12. Таджиев Б.М., Алиев Б.Р. и др. Морфологические особенности HCV-инфекции в зависимости от генотипа вируса//IX Республиканский съезд эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов Узбекистана: материалы съезда (21-22 мая, Ташкент). – Ташкент, 2010. – С. 142-143.
13. Уразова О.И., Кравец Е.Б., Новицкий В.В., Роголёва А.В., Васильева О.А., Кузнецова В.Н. и др. Активность перекисного окисления липидов и системы глутатиона в лимфоцитах крови у больных диффузным токсическим зобом // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. - №4. – С. 47-51.
14. Чернышов В.Г. Определение восстановленного и окисленного глутатиона в эритроцитах беременных женщин. Лабораторное дело. 1983; (3): 31-33.
15. Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. и др. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России: Материалы международного симпозиума. – Брест, 2011. – С. 184–186.

### РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение состояния антиоксидантной системы у больных ХВГС и коррекция патогенетической терапии с учетом изменений глутатионзависимых ферментов.

Материалы и методы. В работе представлены результаты обследования 196 пациентов с ХВГС в возрасте от 19 до 55 лет и 20 практически здоровых людей с отсутствием маркеров гепатитов. Состояние антиоксидантной защиты определяли по показателям активности глутатиона и глутатионзависимых ферментов: глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ).

Результаты. Результаты исследования показали, что у обследованных больных ХВГС наблюдается достоверная супрессия активности глутатионзависимых ферментов и снижение уровней общего глутатиона. Для коррекции нарушений в системе глутатиона использован препарат «Глутион» в дозах от 600 до 1200 мг в сутки в течение 10 дней.

Заключение. Исследованиями установлено, что у больных ХВГС снижается активности антиоксидантной защиты. Определена целесообразность включения в комплексную патогенетическую терапию препарата «Глутион» с учетом индивидуального уровня глутатионовой недостаточности.

### ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади: Сурункали вирусли гепатит С (СВГС) билан оғриган беморларда антиоксидант тизим (АОТ) ҳолатини ўрганиш ва олинган натижалар асосида патогенетик даво коррекция усулларини ишлаб чиқиш. Тадқиқотлар СВГС билан оғриган 196 нафар 19 ёшдан 55 ёшгача бўлган беморда ўтказилди. Контрол гуруҳи 20 та соғлом кишилардан ташкил топди. АОТ умумий ва боғланган глутатион, ГП, ГР, ГТ фаоллиги билан тавсифланди. Ўтказилган тадқиқотлар СВГС билан оғриган беморларда турли даражада глутатион тизими ферментларининг супрессия ҳолати аниқланди. Глутатион тизим ферментларининг супрессия даражасига қараб «Глутион» препаратининг суткалик 600 ва 1200 мг лик дозасини қўллаш усуллари ёритиб берилди. Хулоса қилиб айтганда, СВГС билан оғриган беморларда АОТ ҳолати, хусусан глутатион тизим ферментларининг

супрессия даражасига қараб АОТ ни коррекция қилиш патогенетик давоси ишлаб чиқилди.

### SUMMARY

Object of the study: antioxidant system in chronic viral hepatitis C (HVHC) and correction of pathogenetic therapy taking into consideration changes of glutation depending enzymes.

Materials and methods. 196 patients at the age of 19-55 years old and 20 healthy individuals negative for viral hepatitis markers were examined. Antioxidant system was detected by indices of activity of glutation and glutation depending enzymes: glutationeroxidase(GTP), glutationreductase (GTR), glutationtransferase (GTF).

Results: Significant suppression of activity of glutation depending enzymes and decrease of the level of total glutation. Corection was carried ut with preparation "Glution" at the dose 600-1200 mg daily for 10 days.

Conclusion: Activity of antiopxidant system is decreased in HVHC patients. Necessity of inclusion of the preparation "Glution" in the complex pathogenetic preparation taking into consideration the level of individual glutation insufficiency has been determined.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Арипходжаева Ф.А., Печеницына Т.В.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

**Ключевые слова:** ХВГС, комплексная терапия.

**Актуальность.** Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является проблемой здравоохранения мирового масштаба. Согласно данным EASL и AASLD во всем мире ХВГС страдают 130-150 миллионов человек [6, 7]. Социальное значение этой проблемы определяется ростом заболеваемости в основном среди социально активных групп населения, достаточно высоким процентом формирования исходов в цирроз и рак печени [1, 2].

Противовирусная терапия (ПВТ) с использованием новых противовирусных препаратов и схем их применения - двойная и тройная терапия с учетом генотипа вируса, достаточно эффективна и позволяет с достаточно высоким процентом случаев санировать организм больного от вируса С [6, 7, 10]. Но, как показывает практика, на сегодняшний день решение проблемы санации организма от вируса С не решает до конца проблему полноценного оздоровления больного. Анализ за последние годы клинического течения этого заболевания и судеб больных, на наш взгляд, выносит гепатит С за рамки классической схемы инфекционного процесса и взаимоотношений организма и инфекта. Снижение вирусной нагрузки ниже пределов чувствительности имеющихся методов исследования не всегда сопровождается прекращением патологического процесса [3]. После проведенной ПВТ и санации больного, патологический процесс в печени, запущенный вирусом С, не только не купируется, но в ряде случаев и усугубляется [1].

**Цель исследования.** Провести сравнительный клинико-биохимический и инструментальный анализ в группах больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и обосновать схемы патогенетической терапии на фоне противовирусной терапии.

**Материалы и методы исследования.** Нами обследовано 85 больных ХВГС. Мужчин было -31, женщин - 54. Средний возраст составил –  $41,7 \pm 0,91$  лет. Диагноз и клинические формы ХВГС устанавливались в соответствии с приказом МЗ РУз №5 от 05.01.2012г. на основании клинико-лабораторных данных и выявления в сыворотке крови Анти-НСV (ИФА) и РНК-НСV (ПЦР). У большинства больных - 55,3% заболевание было вызвано 1 генотипом вируса. У 50% больных количество вируса крови было минимальным.

Содержание гидроперекисей липидов (диеновых кетонов и конъюгатов) определяли по методу В.Б. Гаврилова и соавт. (1984). Содержание МДА определяли по методу Л.И. Андреевой и соавт. (1989). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу В.Г. Мхитрян и соавт (1978). Активность каталазы определяли по методу М.А. Королюка и соавт. (1988).

Ультразвуковые исследования проводились на аппарате PHILIPS HD6 конвексным датчиком С5-2 с частотой 3,5 мГц. Линейная скорость кровотока измерялась в см/с.

Вирусная нагрузка и генотип вируса С определялись методом ПЦР в реальном времени Rotor Gene (Corbet Research, Australia) с использованием наборов «Рибосорб-амплифенс» (Россия).

Результаты исследования обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft и применением *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждения.** Клинические наблюдения показали, что все пациенты предъявляли жалобы на слабость. Другими, наиболее постоянными симптомами, отмечаемыми пациентами, были боли в правом подреберье (82,3%), вздутие живота после обильной пищи (82,3%). Более половины больных жаловались на нарушение сна (70,5%), запоры (68,2%), быструю утомляемость после обычной физической нагрузке (60,0%).

Результаты проведенного клинико-anamnestического анализа позволяют заключить, что в группе обследованных больных для клинической хронического гепатита С характерно традиционно маловыраженное клиническое проявление заболевания [8, 4].

При анализе состояния ПОЛ в группе обследованных больных установлено повышение интенсивности реакций ПОЛ. Как видно из данных, представленных в таблице 1, у больных ХВГС отмечается достоверное по отношению к показателям здоровых лиц как первичных продуктов ПОЛ – диеновых кетонов ( $0,64 \pm 0,01$  и  $0,32 \pm 0,02$  отн. ед/мл соответственно,  $p < 0,05$ ), диеновых конъюгатов ( $1,79 \pm 0,03$  отн. ед/мл и  $1,07 \pm 0,06$  отн. ед/мл соответственно,  $p < 0,05$ ), так и вторичного продукта – малонового диальдегида ( $3,61 \pm 0,07$  нмоль/мл и  $2,50 \pm 0,13$  нмоль/мл соответственно,  $p < 0,001$ ). Одним из лабораторных маркеров эндогенной интоксикации являются СМП. Результаты исследования уровня СМП в плазме больных ХВГС показали, что этот показатель в 1,5 раза превышает показатели здоровых лиц ( $15,12 \pm 0,28$  у/е и  $9,79 \pm 0,09$  у/е соответственно,  $p < 0,05$ ).

В группе обследованных больных ХВГС изменения показателей, составляющих систему АОС, в отличие от показателей прооксидантной системы имели разнонаправленный характер. Активность каталазы у больных ХВГС повышалась более чем в 2 раза по отношению к показателям здоровых ( $55,3 \pm 0,96$  мкат/мл и  $22,8 \pm 1,04$

мкат/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом активность СОД достоверно не отличалась от контроля ( $38,6 \pm 0,84$  мкг/мл и  $36,1 \pm 1,52$  мкг/мл соответственно,  $p > 0,05$ ).

**Таблица 1.**

**Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в группах больных ХВГС с различной степенью цитолиза, n=85**

Биохимические показатели	Здоровые, n=20	Общая группа больных ХВГС, n=85
Диеновые кетоны, отн. ед./мл	$0,32 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,01^*$
Диеновые конъюгаты, отн. ед./мл	$1,07 \pm 0,06$	$1,79 \pm 0,05^*$
МДА, нмоль/мл	$2,50 \pm 0,13$	$3,61 \pm 0,07^*$
СМП, в плазме у/е	$9,79 \pm 0,09$	$15,12 \pm 0,28^*$
Каталаза, мкат/мл	$22,8 \pm 1,04$	$55,3 \pm 0,96^*$
СОД, мкг./мл	$36,1 \pm 1,52$	$38,6 \pm 0,84$

Примечание:

\* - наличие достоверности различий от показателей здоровых лиц;

Далее нас интересовал вопрос о взаимосвязи состояния кровотока в системе портальной вены, как косвенного показателя степени фиброзирования печеночной ткани с показателями про- и антиоксидантной системы у больных ХВГС (табл. 2.).

**Таблица 2.**

**Корреляционные связи между линейной скоростью кровотока в портальной вене и показателями прооксидантной, антиоксидантной систем и уровнем СМП у обследованных больных ХВГС (n=85)**

Результативный признак, x	Факториальный признак, y					
	Показатели прооксидантной системы, n = 85			Показатели антиоксидантной системы, n = 85		СМП, n = 85
	Диеновые кетоны	Диеновые конъюгаты	Диеновые конъюгаты	Каталаза	СОД	
Линейная скорость кровотока в портальной вене	<u>-0,17</u>	<u>-0,19</u>	<u>-0,28</u>	<u>0,16</u>	<u>0,26</u>	<u>-0,25</u>

Примечание: подчеркнуты значения, имеющие уровень значимости  $\leq 0,05$ .

Результаты корреляционного анализа, проведенного в обследованной группе больных ХВГС между линейной скоростью кровотока в портальной вене и показателями прооксидантной, антиоксидантной систем и уровнем СМП позволяют сделать вывод о наличии прямой корреляционной связи показателей линейной скорости кровотока в портальной вене с показателями антиоксидантной системы и отрицательной корреляционной связи с показателями прооксидантной системы и СМП, что подтверждает

роль состояния активности антиоксидантной системы в формировании фиброзивных процессов в печени у больных ХВГС.

Из 85 обследованных больных 55 получали стандартную схему противовирусной терапии, включающую Софосбувир с Ледипасвиром или Софосбувир с Даклатасвиром в зависимости от генотипа вируса С в течение 3 – 6 месяцев до получения отрицательного результата ПЦР. ЛСК в портальной вене повторно определялись у больных через 3-4 месяца после окончания ПВТ. Полученные результаты представлены в табл.3.

**Таблица 3.**

**Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем и ЛСК в системе портальной вены в группах больных ХВГС, получавших противовирусную терапию, n=55**

Показатели	Здоровые, n=20	Общая группа больных, n=85	Группы больных после лечения, n=55	
			Увеличение ЛСК в портальной вене, n=17	ЛСК в портальной вене без изменений, n=38
Диеновые кетоны, отн. ед/мл	0,32±0,02	0,64±0,01*	0,47±0,07	0,50±0,05*
Диеновые конъюгаты, отн. ед./мл	1,07±0,06	1,79±0,05*	1,37±0,07*	1,52±0,05*
МДА, нмоль/мл	2,50±0,13	3,61±0,07*	3,25±0,09*	3,37±0,09*
СМП, в плазме у/е	9,79±0,09	15,12±0,28*	14,2±0,52*	14,79±0,75*
Каталаза, мкат/мл	22,8±1,04	55,3±0,96*	53,1±1,75*	51,3±1,51*
СОД, мкг./мл	36,1±1,52	38,6±0,84	37,5±1.79	37,5±1.35
ЛСК, см/сек	27,5±1,3	19,4±0,9*	20,3±1,7*	19,2±0.99*

Примечание: \* - наличие достоверности отличий от группы здоровых; • - наличие достоверности отличий от общей группы больных до начала лечения; φ - наличие достоверности отличий между группами больных после лечения.

Как видно из представленных в таблице данных, на фоне проводимой противовирусной терапии и ее положительного результата, у больных наблюдается снижение уровней показателей прооксидантной и антиоксидантной систем, но в виде тенденции, так как эти различия в обследованных группах больных не имели достоверности. Отсутствие вируса С в крови больных после окончания противовирусной терапии, лишь у 17 (31±5,2%) сопровождалось появлением тенденции к повышению скорости кровотока в воротной вене. У 55 больных (69±5,2%) положительные результаты противовирусной терапии не способствовали улучшению кровотока в системе, что косвенно указывает на продолжающийся процесс фиброобразования печени.

Результаты проведенных исследований показали, что при ХВГС развивается дисбаланс между прооксидантной и антиоксидантной системами, проявляющийся повышением интенсивности реакций ПОЛ и снижением уровней и, как следствие, срыв

гомеостатических функций антиоксидантных процессов. Эти процессы предшествуют запуску процессов фиброобразования в ткани печени [9, 5]. Полученные результаты определяют необходимость пролонгированной диспансеризации больных ХВГС после проведенной ПВТ и необходимость проведения комплексной терапии с включением препаратов, обладающих антиоксидантным и антифиброзными свойствами.

#### **Выводы:**

1. При ХВГС отмечается дисбаланс прооксидантных и антиоксидантных систем.
2. У 69% больных ХВГС после окончания курса ПВТ и отрицательных результатов ПЦР сохраняется дисбаланс про- и антиоксидантных систем.
3. У больных ХВГС отмечается корреляционная взаимосвязь показателей про- и антиоксидантных систем с показателями линейной скорости кровотока в системе портальной вены.
4. При ХВГС после окончания курса ПВТ и отрицательных результатов ПЦР необходимо проводить пролонгированную диспансеризацию больных и комплексную терапию с включением препаратов, обладающих антиоксидантным и антифиброзными свойствами.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С. Цирроз печени в исходе хронических вирусных гепатитов//Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. – №4-5. – С. 65-68.
2. Арипов О.А. Молекулярные механизмы клеточной гибели при гепатитах и пути их коррекции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, 2010.
3. Арипходжаева Г.З. Хронический гепатит С: метаболическая адаптация, патогенетические основы эффективности терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Ташкент, 2016. – 77 с.
4. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А, Маевская М.В., Знойко О.О., Максимов С.Л. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J Hepatol 2015;60:392–420.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. Соросовский Образовательный журнал. 2000; 6(12): 13-19.
6. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // J Hepatol 2015; 60: 392 – 420
7. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSА Recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus // J Hepatol., 2015; 62(3); 932-954.
8. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, et al. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver // Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:1017–29.
9. Paracha U.Z., Fatima K., Alqahtani M., Chaudhary A., Abuzenadah A., Damanhour G. Oxidative stress and hepatitis C virus // J Virol. 2013, 10:251
10. Sarrazin C., Susser S., Doehring A., et al. Importance of IL28B gene polymorphism in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients//J.Hepatol. – 2011. – Vol. 54. – P. 415-421.

#### **РЕЗЮМЕ**

#### **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С**

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является проблемой здравоохранения мирового масштаба. Цель исследования провести сравнительный клинико-биохимический и инструментальный анализ в группах больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и обосновать схемы патогенетической терапии на фоне противовирусной терапии. При ХВГС отмечается дисбаланс прооксидантных и антиоксидантных систем. У 69% больных ХВГС после окончания курса ПВТ и отрицательных результатов ПЦР сохраняется дисбаланс про- и антиоксидантных систем. У больных ХВГС отмечается корреляционная взаимосвязь показателей про- и антиоксидантных систем с показателями линейной скорости кровотока в системе портальной вены. При ХВГС после окончания курса ПВТ и отрицательных результатов ПЦР необходимо проводить пролонгированную диспансеризацию больных и комплексную терапию с включением препаратов, обладающих антиоксидантным и антифиброзными свойствами.

**SUMMARY**  
**PATHOGENETIC APPROACHES TO COMPLEX THERAPY**  
**OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C**

Chronic viral hepatitis C (CVHC) is a world problem .

Object of the study: to carry out comparative clinical and biochemical analysis in groups of CVHC patients and develop schemes of pathogenetic therapy against the background of antiviral therapy. CVHC is characterized by imbalance of prooxidant and antioxidant systems. After completion of the course of antiviral therapy and negative results of PCR imbalance of prooxidant and antioxidant systems is persisted in 69% of CVHC patients. Correlation of indices of prooxidant and antioxidant systems with indices of linear speed of blood flow in the system of portal vein is observed in CVHC patients. Prolonged medical surveillance and complex therapy including preparations with antioxidant and antifibrotic properties are should be carried out after the course of antiviral therapy and negative results of PCR.

**УДК: 616.78:557.833-345**

**ОРОЛЬЎИ ХУДУДЛАРИДА СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С**  
**КЛИНИК КЕЧИШИГА ТАШҚИ МУҲИТ ЭКОЛОГИК ОМИЛЛАРИ**  
**ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ**

**Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Ганиева О.Ф., Имамова И.А.**  
**Тошкент Тиббиёт Академияси**

**Калит сузлар:** СВГС, экологик омиллар.

**Муаммонинг долзарблиги.** Биосфера – Ернинг энг тез зарарланувчи қобиғидир. Шунинг учун ҳам турли хил антропоген омилларни ташқи муҳитга таъсири экотизимда сифат ва миқдор ўзгаришларига олиб келади. Экологик жиҳатдан хавфли омиллар ушбу ҳудудларда яшовчи кишиларнинг ҳаёт фаолияти ва мослашувига негатив таъсир кўрсатади [3,4,5]. Ушбу ҳолат Осие қитъасида жойлашган, уни климатини юмшатувчи Орол денгизида кузатилди. Ҳозирги кунда денгиз ҳудудида чўл пайдо бўлган бўлиб, унда вақти-вақти билан чанг ва туз бўронлари кузатилиб, бунда йилига 40 дан 160 млн.

тоннагача чанг ва туз кўтарилади. Ушбу тузларнинг катта қисмини инсон саломатлигига таъсир этувчи сульфат ва хлорид тузлари ташкил этади [2].

Сўнгги йилларда Оролбўйи ҳудудларида истиқомат қилувчи аёллар ўртасида камқонлик, ёмон ўсма касалликлари, меъда ва ўн икки бармоқ ичак яра касалликларини тарқалиши кузатилган. Бундан ташқари, ичимлик суви сифатини пастлиги юқумли ва ўткир ошқозон-ичак касалликларини ошишга олиб келган [3].

Жигар, организм гомеостазининг марказий органи бўлиб, организмнинг ҳаёт учун зарур вазибаларини бажаришда бевосита иштирок этади. Ташқи муҳитнинг экологик дисбаланси жигарга ножўя таъсир кўрсатади [1]. Экологик жиҳатдан ноқулай шароитда жигар касалликлари учраш даражаси ва клиник кечиш хусусиятларини ўрганиш долзарб ҳисобланади. Шунга кўра, **тадқиқот мақсади** сурункали вирусли гепатит С клиник кечишига экологик омиллар таъсирини ўрганиш бўлди.

**Тадқиқотнинг материал ва усуллари:** Олдимизга қўйилган мақсадни бажариш учун 2015-2016 йиллар мобайнида 40 нафар беморлар кузатилди. Ушбу беморларнинг клинко-лаборатор маълумотлари тахлили ўтказилди. Кузатувдаги беморларнинг 20 (50,0%) нафари сурункали вирусли гепатит С ташхиси билан ЎзРССВ қарашли ЭМЮКИТИ клиникасида даволанган (биринчи гуруҳ), қолган 20 (50,0%) нафар беморлар эса Ургенч шаҳар вилоят юқумли касалликлар шифохонасида даволанган (иккинчи гуруҳ).

**Олинган натижалар:** Биринчи гуруҳни ташкил қилган 20 нафар беморларнинг 8 (40,0%) нафарини эркаклар ҳамда 12 (60,0%) нафарини аёллар ташкил қилди. Беморларнинг ўртача ёши  $45,8 \pm 2,3$  бўлди. Ушбу гуруҳ беморларининг  $30,0 \pm 10,5\%$  (6) сурункали юқумли жараён минимал фаолликда,  $65,0 \pm 10,9\%$  (13) – ўртача фаолликда ҳамда  $5,0 \pm 5,0\%$  (1) – Кузатувдаги биринчи гуруҳ беморларининг 7 ( $35,0 \pm 10,9\%$ ) нафарида турли хил йўлдош касалликлар: ўт-тош касаллиги  $14,3 \pm 14,3\%$  ҳолатда, сурункали холецистит –  $42,9 \pm 20,2\%$ , сурункали панкреатит -  $28,6 \pm 18,4\%$ , ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги  $14,3 \pm 14,3\%$  ҳолатларда аниқланди. Ушбу гуруҳ беморларида койка-кунлари ўртача  $18,6 \pm 1,8$  давом этди. максимал фаолликда кечди.

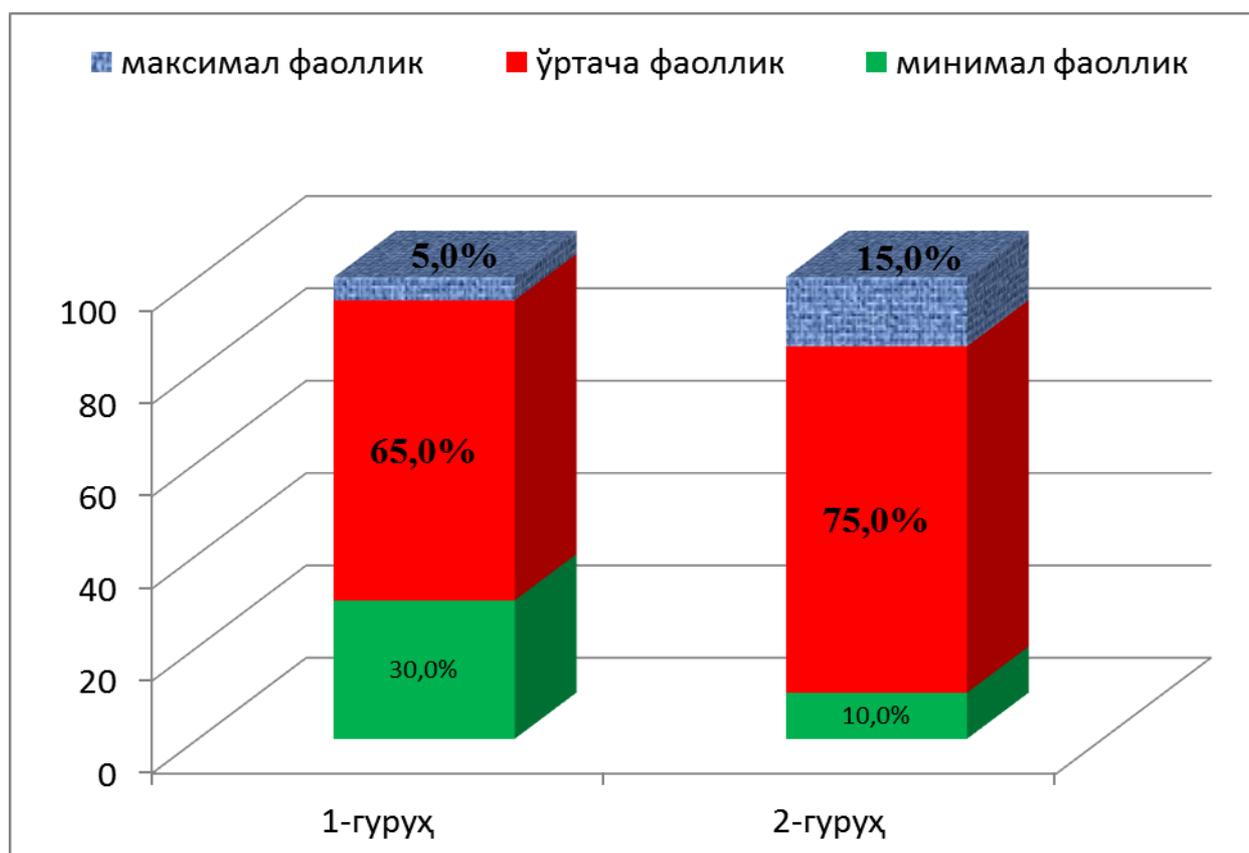
Ургенч шаҳар юқумли касалликлар вилоят шифохонасида даволанган 20 нафар беморларидан иборат иккинчи гуруҳ беморларининг 70,0% ни аёллар, 30,0% ни эркаклар ташкил қилди. Иккала гуруҳ ўртасида жинс бўйича тафовут тахлил этилганида, иккинчи гуруҳ беморлари ўртасида аёллар статистик ишонарли фарқ билан юқори эканлиги маълум бўлди ( $P < 0,05$ ). Ушбу гуруҳдаги беморларни ўртача ёши  $39,2 \pm 2,5$  ташкил қилди. Иккала гуруҳ беморлари ўртасида ёш тахлил этилганида, Ургенч шаҳрида даволанган беморлар гуруҳини асосан 40 дан кичик ёшдаги кишилар ташкил қилди ( $P < 0,05$ ).

Иккинчи гуруҳ беморларининг  $10,0 \pm 6,9\%$  (2) сурункали юқумли жараён минимал фаолликда,  $75,0 \pm 9,9\%$  (15) – ўртача фаолликда,  $15,0 \pm 8,2\%$  (3) – максимал фаолликда кечди. Кузатувдаги гуруҳларда сурункали жараён фаоллиги тахлил этилганида, Ургенч шаҳрида даволанган беморларда сурункали юқумли жараён максимал фаолликда кечиши биринчи гуруҳ беморларига нисбатан кўпроқ кузатилди, аммо ушбу фарқ статистик ишонарли бўлмади ( $P > 0,05$ ) (1-расм).

Иккинчи гуруҳ беморларининг  $75,0 \pm 9,9\%$  да турли хил йўлдош касалликлар: ўт-тош касаллиги ( $53,3 \pm 13,3\%$ ), сурункали холецистит ( $80,0 \pm 10,7\%$ ), сурункали панкреатит ( $53,3 \pm 13,3\%$ ), сийдик-тош касаллиги ( $26,6 \pm 11,8\%$ ), сурункали пиелонефрит ( $46,7 \pm 13,3\%$ ) аниқланди. Ушбу гуруҳ беморларида койка-кунлари ўртача  $22,4 \pm 2,1$  кун давом этди.

Иккинчи гуруҳ беморларида койка-кунлари биринчи гуруҳга нисбатан давомий бўлишига қарамасдан, ушбу қийматлар ўртасидаги фарқ статистик ишонарли бўлмади ( $P>0,05$ ). Ургенч шаҳрида даволанган иккинчи гуруҳ беморларида буйрак-тош касаллиги, ўт-тош касаллиги ва сурункали пиелонефрит каби йўлдош касалликларни учраш даражаси юқорилиги аниқланди ( $P<0,05$ ).

Тадқиқотнинг кейинги босқичида сурункали вирусли гепатит С клиник белгиларини кузатувдаги гуруҳ беморларида қиёсий ўргандик. Кузатувдаги биринчи гуруҳ беморларини шифохонага келиш давридаги асосий шикоятлари: кўнгил айниши (85,0%), бир ёки бир неча мартаба қайт қилиш (40,0%), тери ва шиллик қаватларни сарғайиши (45,0%), пешоб рангини ўзгариши (20,0%) билан бир қаторда ҳолсизлик, тез чарчаш, бош оғриши, уйку бузилиши 100,0% ҳолатларда кузатилди.



**1-расм. Кузатув гуруҳларидаги беморларда сурункали юқумли жараён фаоллиги бўйича тақсимланиши (n=40).**

Беморларнинг 15,0% (3) терига турли хил тошмалар тошиши, 10,0% (2) давомий қуруқ йўтал, 40,0% да қабзият, 55,0% да йирик бўғимлардаги кўчиб юрувчи оғриқ безовта қилди, яъни биринчи гуруҳ беморларида касаллик астеновегетатив синдром ва жигардан ташқари белгилар устунлиги билан кечди. Иккинчи гуруҳ беморларининг 100,0% да ҳолсизлик, тез чарчаш, иштаҳа пасайиши, тери рангини сарғайиши, кўнгил айниши шикоятлари безовта қилди. Беморларнинг 55,0% да пешоб рангини тўқлашиши, 30,0% да бир ёки бир неча мартаба қайт қилиш, 75,0% да ўнг қовурға ости соҳасидаги симилловчи оғриқ кузатилди. Иккинчи гуруҳ беморларида биринчи гуруҳдан фарқли равишда сурункали гепатит С жигар белгилари устунлиги билан кечди.

Жадвал 1.

## Кузатувдаги гуруҳ беморларида белгиларни қиёсий тахлили (n=40)

Белгилар	Биринчи гуруҳ (n=20)		Иккинчи гуруҳ (n=20)		P
	abs	%	abs	%	
<b>Жинс</b>					
Эркаклар	8	40,0%	6	30,0%	P>0,05
Аёллар	12	60,0%	14	70,0%	P>0,05
P		P>0,05		P<0,05	
Беморлар ёши	45,8±2,3		39,2±2,5		P>0,05
Койка кунлари	18,6±1,8		22,4±2,1		P>0,05
Йўлдош касалликлар	7	35,0±10,9	15	75,0±9,9	P<0,05
<b>Аниқланган йўлдош касалликлар</b>					
Ўт-тош касаллиги	1	14,3±14,3	8	53,3±13,3	P<0,05
Сурункали холецистит	3	42,9±20,2	12	80,0±10,7	P>0,05
Сурункали панкреатит	2	28,6±18,4	8	53,3±13,3	P>0,05
Ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги	1	14,3±14,3	-	-	P<0,05
Буйрак-тош касаллиги	-	-	4	26,6±11,8	P<0,05
Сурункали пиелонефрит	-	-	7	46,7±13,3	P<0,05

Маълумки, қон биокимёвий ўзгаришлари гепатобиллиар тизим ҳолатини баҳолашда ёрдам беради. Цитолитик синдром кўрсаткичлари биринчи гуруҳ беморларининг 60,0% (12) да ошиши кузатилди. АлАТ миқдори меъёр даражасидан 1-2 баробаргача ошиши 9 (75,0%) нафар беморларда кузатилган бўлса, 3 (25,0%) нафар беморларда эса ушбу кўрсаткич 3-4 баробаргача ошди. Ушбу гуруҳ беморларида АлАТ миқдорининг ўртача қиймати  $2,7 \pm 0,1$  мкмоль/соат·л, АсАТ миқдорининг ўртача қиймати  $1,4 \pm 0,06$  мкмоль/соат·л ни ташкил қилди. Иккинчи гуруҳ беморларининг 40,0% (8) АлАТ қиймати ошди: 7 (87,5%) нафар беморларда 1-2 баробарга, 1 (11,1%) нафарида 3-4 баробаргача кўтарилди ҳамда АлАТ миқдорининг ўртача қиймати  $2,41 \pm 0,09$  мкмоль/соат·л, АсАТ -  $1,2 \pm 0,03$  мкмоль/соат·л ни ташкил қилди (P<0,05).

Холестатик синдром мавжудлиги қоннинг биокимёвий тахлилида умумий бирубин ҳамда унинг боғланган ва боғланмаган фракциялари миқорига кўра баҳоланилди. Биринчи гуруҳдаги беморларда умумий билирубиннинг ўртача қиймати  $58,0 \pm 9,1$  мкмоль/л ни ташкил этди ҳамда холестатик синдром беморларнинг 45,0% да кузатилди. Иккинчи гуруҳдаги 100,0% беморларда умумий билирубин миқдорини меъёрдан ошиши кузатилди ҳамда кўрсаткични ўртача қиймати  $94,5 \pm 10,2$  мкмоль/л бўлди (P<0,05). Олинган лаборатор маълумотлардан хулоса қилиб айтиш мумкинки, биринчи гуруҳ беморларида статистик ишонарли равишда цитолитик синдром, иккинчи гуруҳ беморларида холестатик синдром устунлиги кузатилади.

**Хулоса**

1. Сурункали вирусли гепатит С клиник кечишига ташқи муҳитнинг экологик омиллари таъсир этади. Оролбўйи ҳудудларидаги сурункали вирусли гепатит С билан касалланган беморлар орасида аёллар сони (70,0%) юқори бўлиб, улар асосан ўрта ёшни ташкил қилади.

2. Оролбўйи беморларида сурункали вирусли гепатит С ўртача (75,0%) ва юқори (15,0%) фаолликда, жигар белгилари ҳамда холестатик синдром устунлиги билан кечади.

3.СВГС билан касалланган Оролбўйи беморларининг 75,0% да касаллик ОИТ ва сийдик ажратиш тизими касалликлари билан йўлдош кечиш хос.

### **АДАБИЁТЛАР**

1. Блюм Х. Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2005. - Т. 15, №1. - С. 20-25.
2. Мусабеков К.Б., Жанбеков Х.Н., Сейтжанов А.Ф., Жетписбай Д.Ш. Токсикологическое воздействие тяжелых металлов на окружающую среду // Вестник КазНУ. -2002. Серия экологическая №1 (8), С.56-59
3. Попова Е.А. Влияние факторов окружающей среды антропогенного характера на эпидемический процесс вирусного гепатита С // Вестник НСО: сборник тезисов по итогам Четвертой межвузовской студенческой конференции «Интеллектуальное будущее Вологодского края». Вологда: ВГПУ, 2013. – С.30-31.
4. Савилов Е.Д. Проявления инфекционной патологии в условиях загрязнения окружающей среды //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2007.-№2(54).-С.82-89
5. Сабадаш Е.Е. Влияние экологической обстановки на биохимические нарушения при остром вирусном гепатите А

### **ХУЛОСА**

#### **ОРОЛБЎЙИ ҲУДУДЛАРИДА СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ С КЛИНИК КЕЧИШИГА ТАШҚИ МУҲИТ ЭКОЛОГИК ОМИЛЛАРИ ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ**

Тадқиқот ишида Ургенч шаҳри юқумли касалликлар шифохонасида СВГС ташхиси билан даволанган 20 нафар беморлар маълумотлари ЭМЮКИТИ клиникасида даволанган 20 нафар СВГС ли беморлар маълумотлари билан қиёсий таҳлил этилди. Олинган маълумотларга кўра, СВГС клиник кечишига ташқи муҳитнинг экологик омиллари таъсир этади. Оролбўйи ҳудудларидаги СВГС билан касалланган беморлар орасида аёллар сони (70,0%) юқори бўлиб, улар асосан ўрта ёшни ташкил қилади. Уларда касаллик ўртача (75,0%) ва юқори (15,0%) фаолликда, жигар белгилари ҳамда холестатик синдром устунлиги билан ҳамда 75,0% да касаллик ОИТ ва сийдик ажратиш тизими касалликлари билан йўлдош кечади.

### **РЕЗЮМЕ**

#### **ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С В РЕГИОНАХ ПРИАРАЛЬЯ**

Проведен анализ данных 20 больных с хроническим вирусным гепатитом С, получавших лечение в клинике НИИЭМИЗ МЗ Руз и 20 больных, получавших лечение в областной инфекционной больнице города Ургенч.

Установлено, что на течение хронического вирусного гепатита С влияют экологические факторы внешней среды. В областях Приаралья ХВГС преимущественно болеют женщины (70,0%) молодого возраста. Хронический процесс при этом имеет среднюю (75,0%) и высокую (15,0%) активность. В 75,0% случаев, болезнь протекает с сопутствующими заболеваниями ЖКТ и мочевыделительной системы, имеет затяжное течение процесса с превалированием печеночных признаков.

**SUMMARY**  
**TTO STUDY THE INFLUENCE OF ECOLOGICAL FACTORS**  
**TO THE CURRENT OF CHRONOLOGICAL VIRAL HEPATITIS C**  
**IN THE NEAR AREA OF LAKE**

In the research work 20 patients who were treated in the Urgench of infectious diseases clinic with diagnosis ChVHC with 20 patients who were treated in the RCIEMID were compared. According to the taken informations, there are effects which can influence to the current of chronological viral hepatitis C. Women are main part of patients(70.0%) who reside in the near area of Lake and most of them are immature women. In those patients average (75%) and higher (15%) activity, hepatic signs and syndrome of cholestasis with superiority as well as in patients-75% disease take places with GIT and US symptoms

**УДК: 616.248-08**

**КЛИНИКО – ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ**  
**ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

**Базарова С.А., Джамбекова Г.С., Утемуратов Б. Б.**

**АО «Республиканский специализированный научно – практический медицинский**  
**центр терапии и медицинской реабилитации»**

**Ташкент, Узбекистан**

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, БА, Тивортин, IL-4, TNF- $\alpha$

На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) сохраняет свою актуальность, как тяжелое хроническое заболевание дыхательных путей. Несмотря на бурное развитие фарминдустрии, БА представляет собой серьезную проблему для здравоохранения [1].

Значительный прогресс достигнут в отношении понимания патогенетических механизмов БА. За последние годы разработаны и внедрены международные программы по борьбе с астмой [2]. Одним из приоритетных направлений современной медицины является поиск диагностических и лечебных подходов на основании дальнейшего изучения механизмов развития и прогрессирования БА. В настоящее время в качестве системных проявлений БА рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых как первичное звено поражения стенки сосуда фигурирует эндотелиальная дисфункция [4]. Многочисленными исследованиями последних лет установлено, что активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов в сердечно – сосудистой [3], нервной, эндокринной системах, в том числе и в системе органов дыхания [5, 2]. Широкий диапазон выполняемых функций некоторых эндотелиальных факторов предполагает непосредственное участие этих веществ в патофизиологических механизмах БА [6, 7]. В формировании функциональных и структурных нарушений при БА неоднозначная роль отводится оксиду азота (NO), продуцируемому различными формами NO-синтаз (NOS). Показано, что в физиологических условиях пикомолярные количества NO, синтезируемого конститутивной NOS, оказывают бронходилатирующее, противовоспалительное и антипролиферативное действия, в то время как в условиях воспаления сверхсинтез NO индуцибельной изоформой фермента приводит к противоположному эффекту [7, 8, 9]. Имунная система и система оксида азота - это взаимодействующий комплексный

процесс. Иммунокомпетентные клетки и цитокины регулируют эффекты экспрессии всех типов нитратсинтаз и, соответственно, продукцию оксида азота. В свою очередь молекула оксида азота, в качестве «сигнальной молекулы межклеточного взаимодействия» оказывает корректирующее действие на функцию звеньев иммунной системы.

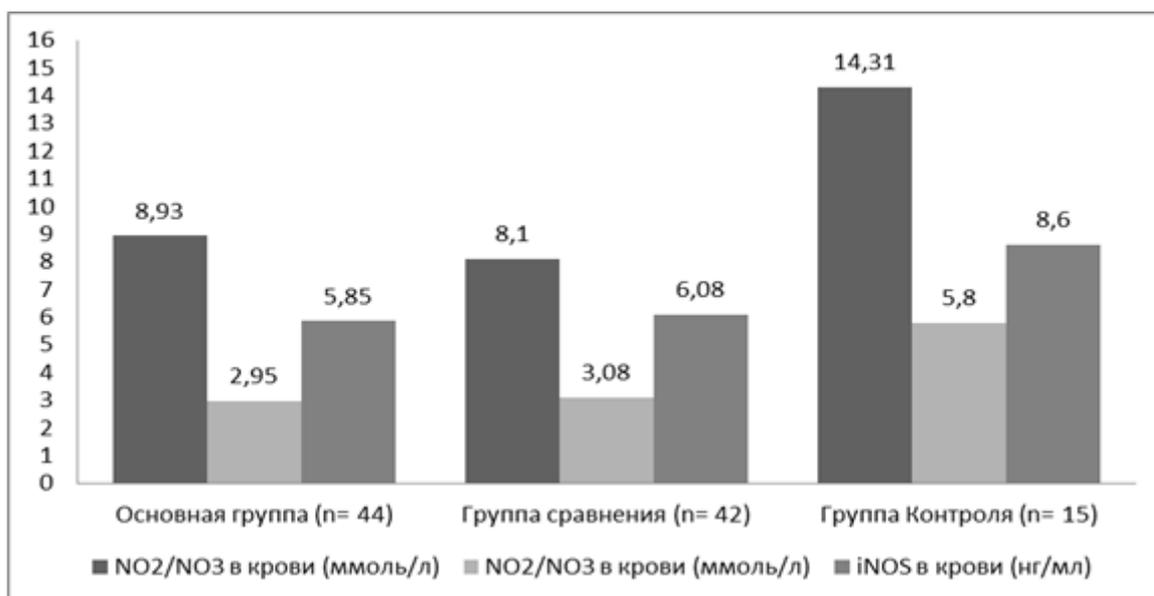
**Целью исследования** было изучение влияния коррекции эндотелиальной дисфункции на клинико-иммунологические показатели больных БА с длительным анамнезом заболевания.

**Материалы и методы:** Обследовано 86 пациентов с легким и со среднетяжелым персистирующим течением БА в возрасте от 18 до 55 лет ( $38,5 \pm 4,2$  лет), с длительностью заболевания более 12 лет (в среднем  $16 \pm 4,5$  лет). Методом случайной выборки были сформированы 2 группы. Больные основной группы ( $n=44$ ), в дополнение к стандартной базисной терапии (GINA, 2012) получали донатор оксида азота - L-аргинин. Препарат (100 мл 4,2 % раствора, Тивортин, Украина) вводили в/в капельно, 1 раз в сутки, в течение 10 дней. Группа сравнения ( $n=42$ ) получала только базисную терапию. В качестве контроля обследовано 15 практически здоровых лиц. Состояние эндотелиальной системы оценивали до и после десятидневного курса, а также через 1 месяц лечения по следующим показателям: изменение уровня основных стабильных метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_2/\text{NO}_3$ ), которые определяли с использованием реактива Грисса (П.П. Голиков и соавт., 2004) в сыворотке крови и в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Сбор КВВ проводился методом Г. И. Сидоренко и др. (1980г.) модифицированным нами [10]. В динамике лечения также оценивались иммунологические показатели в крови и в КВВ. Содержание интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови и в КВВ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовались наборы реактивов для иммуноферментного анализа цитокинов человека фирмы "Вектор - Бест" (Новосибирск). Статистическая обработка данных проводилась с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2010 для Windows XP. Все данные заносились в сводные таблицы, для параметрических данных рассчитывались средние арифметические величины, их стандартные отклонения и стандартные ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность различия между группами оценивалась с расчетом критерия Стьюдента.

#### Результаты

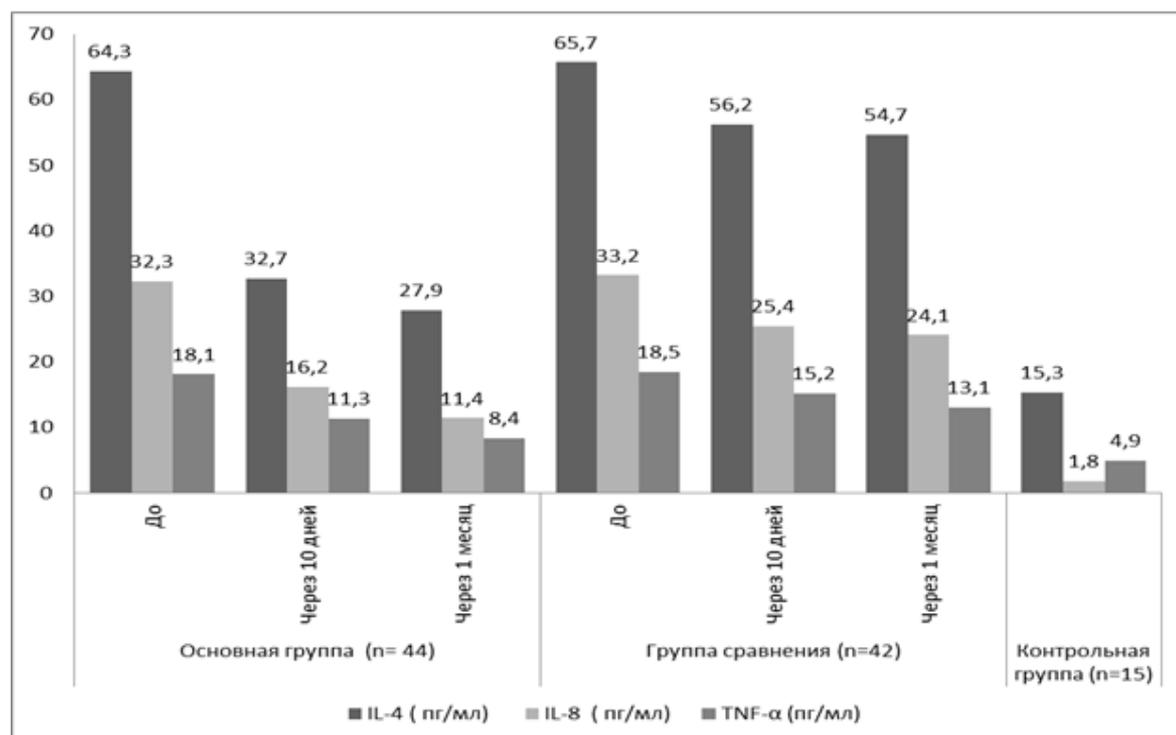
Исходные данные показали, что в обеих группах пациентов содержание стабильных метаболитов оксида азота было ниже нормальных показателей в крови и в КВВ ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Исходные данные иммунологических показателей у больных обеих групп были сопоставимы ( $p > 0,05$ ) и характеризовались достоверным увеличением содержания IL-4 и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и в КВВ больных. При этом увеличение IL-8 было недостоверно и отмечено только у 12 больных. Известно, что по своим свойствам IL-8 относится к группе хемокинов, и способен вызывать активацию и хемотаксис лейкоцитов в ответ на инфицирование. Ранее было установлено, что IL-8 в индуцированной 1% гипертоническим раствором натрия хлорида мокроте определяется лишь у больных с тяжелым течением БА [9]. Связь повышенного уровня IL-8 с увеличением содержания нейтрофилов в индуцированной мокроте у пациентов с тяжелым течением БА описывает ряд исследователей, объясняя это наличием персистирующей вирусной инфекции у данной категории больных [6,8].



**Рис 1. Исходные данные показателей эндотелиальной системы**

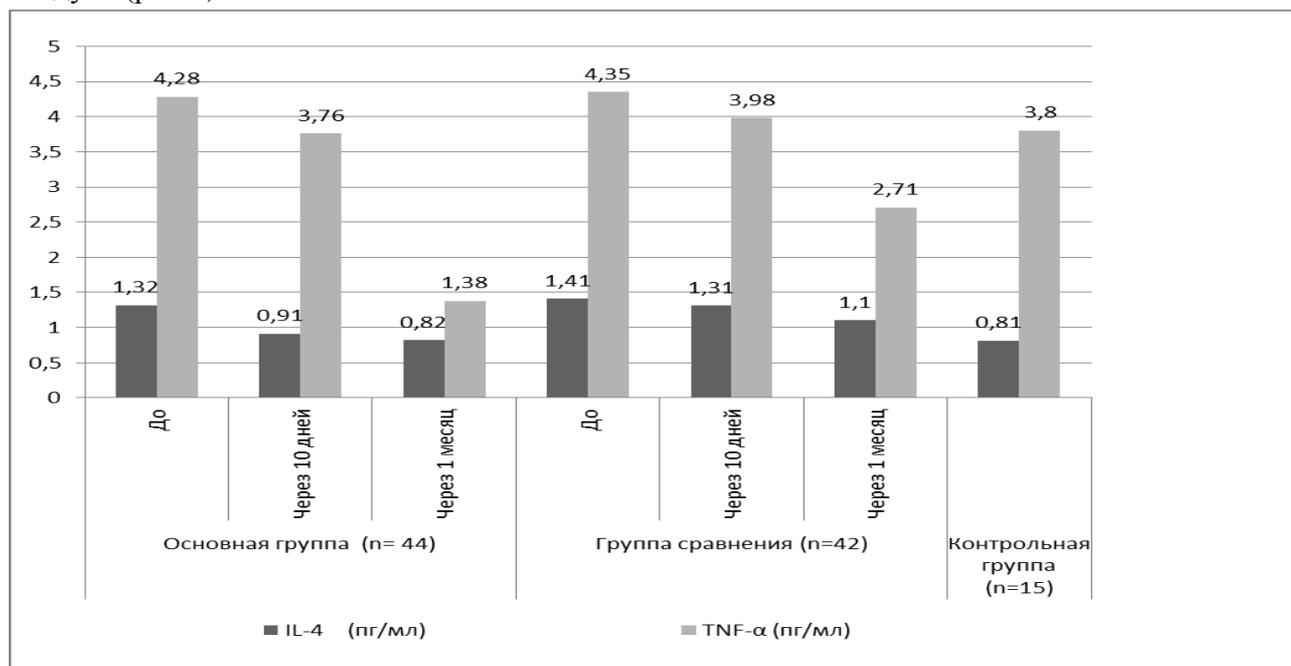
Полученные нами данные, соотносятся с результатами этих исследований и позволяют сделать вывод, что при БА тяжелого течения, вне обострения содержание IL-8 не определяется. При включении L-аргинина в комплекс лечения, наряду с улучшением клинического течения болезни, наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение содержания IL-4, IL-8 и TNF- $\alpha$  в крови на фоне стандартной терапии и применения L-аргинина к контрольному сроку (10 дней от начала терапии) в основной группе и продолжали снижаться при исследовании через 1 месяц. Изменения этих показателей в контрольной группе были не столь выражены и носили недостоверный характер (рис.2).



**Рис. 2. Динамика иммунологических показателей в крови на фоне лечения**

При изучении содержания IL-4 и TNF- $\alpha$  в конденсате выдыхаемого воздуха на фоне стандартной терапии и L-аргинина через десять дней показатели достоверно снизились ( $p < 0,05$ ) и продолжали снижаться при исследовании через 1 месяц. Изменения этих показателей в группе сравнения (без включения L-аргинина) были не столь выражены и не достигали порога достоверности.

Включение в состав базисной терапии L-аргинина способствовало более раннему и достоверному снижению содержания изученных цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха (рис.3).



**Рис. 3. Динамика иммунологических показателей в КВВ на фоне лечения.**

Содержания интерлейкинов в конденсате выдыхаемого воздуха после десятидневного лечения в основной группе снизились почти до условной нормы и продолжали снижаться при исследовании через месяц ( $p < 0,01$ ). Показатели интерлейкинов в крови снизились, но не дошли до нормы.

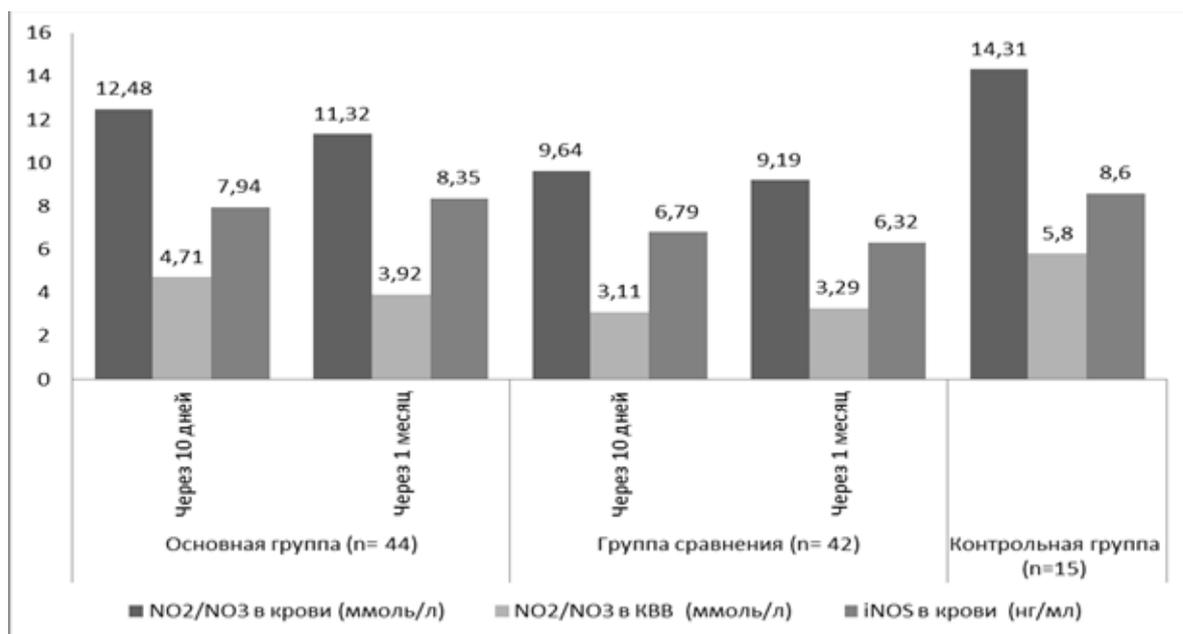
Показатели эндотелиальной системы на фоне терапии с включением L-аргинина в основной группе пациентов изменения показали значительное повышение уровня нитрат - ионов в сыворотке крови, а также в конденсате выдыхаемого воздуха. Повышения исходных показателей в группе сравнения были незначимы и носили не достоверный характер (рис. 4).

### **Обсуждение**

Содержание и соотношения цитокинов в сыворотке крови отражают характер воспаления в зависимости от периодов обострения и ремиссии и не характеризуются специфичностью. Изменения содержания цитокинов в КВВ отражают активность местного воспаления в дыхательных путях у пациентов с БА и характеризуются положительной динамикой под влиянием L-аргинина.

В КВВ больных с персистирующей БА среднетяжелого течения выявляются цитокины (IL-4 и TNF- $\alpha$ ). Исследование цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха даёт

возможность оценить степень выраженности воспаления, что позволяет уточнить дальнейшую тактику ведения пациентов с БА.



**Рис 4. Показатели эндотелиальной системы на фоне лечения.**

Исследование показало, что при длительном течении бронхиальной астмы (в среднем  $16 \pm 4,5$  лет) легкого и среднетяжелого персистирующего течения формируется эндотелиальная дисфункция со снижением показателей нитрат – ионов в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха.

У больных с длительным течением персистирующей астмы средней тяжести использование в дополнение к базисной терапии донатора оксида азота способствует более раннему и достоверному улучшению изученных иммунологических показателей. При применении препарата L-аргинина на фоне патогенетической терапии, отмечается положительная динамика показателей эндотелиальной системы, проявляющаяся снижением нитрат – ионов в сыворотке крови и в конденсате выдыхаемого воздуха в короткие сроки. Полученные предварительные положительные результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения механизмов влияния L-аргинина на эндотелиальную и иммунную функции при бронхиальной астме и возможности его профилактического использования.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1.Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и астмаподобные состояния // Пульмонология. – 2007. – № 11. – С. 1–9.
- 2.Урясьев О. М., Рогачиков А. И. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы //Наука молодых–Eruditio Juvenium. – 2014. – №.2.
- 3.Камилова У. К., Абдуллаева Ч. А. Изучение показателей эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью // Евразийский журнал внутренней медицины №00 (01) 2014 г., с 44-49.

4. Ахминеева А. Х., Полунина О. С. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7. – №. 3. – С. 43-46.
5. Поляков В. В., Сенаторова А. С. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой // Международный медицинский журнал. – 2012.
6. Ghosh S, Erzurum SC. Nitric oxide metabolism in asthma pathophysiology. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Nov;1810(11):1008-16. Epub 2011 Jun 21.
7. Dweik R. A. et al. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at-risk phenotype among patients with asthma // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2010. – Т. 181. – №. 10. – С. 1033-1041.
8. Schleich F. N. et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count  $\geq 3\%$  in a cohort of unselected patients with asthma // *Thorax*. – 2010. – Т. 65. – №. 12. – С. 1039-1044.
9. Oh C. K., Geba G. P., Molfino N. Investigational therapeutics targeting the IL-4/IL-13/STAT-6 pathway for the treatment of asthma // *European Respiratory Review*. – 2010. – Т. 19. – №. 115. – С. 46-54.
10. Гос. Патент на полезную модель «Устройство для сбора конденсата выдыхаемого воздуха» № FAP 01152 от 23.04.2014г.

#### РЕЗЮМЕ

Обследовано 86 пациентов с легким и со среднетяжелым персистирующим течением БА в возрасте 18-55 лет ( $38,5 \pm 4,2$  лет), с длительностью заболевания более 12 лет (в среднем  $16 \pm 4,5$  лет). Исходные данные показали, что во всех группах пациентов содержание стабильных метаболитов оксида азота было ниже нормальных показателей в крови и в КВВ ( $p < 0,05$ ).

Показатели эндотелиальной системы на фоне терапии с включением L-аргинина в основной группе пациентов изменения показали значительное повышение уровня нитрат - ионов в сыворотке крови, а также в конденсате выдыхаемого воздуха.

УДК – 616.988.07.053.31

#### КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Вафакулов С.Х., Вафакулова Н.Х.

Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан

**Ключевые слова:** норовирусная инфекция, дети, диагностика, клиника

Внедрение в практику ПЦР – диагностики позволили разрешить спектр изучения возбудителей ОКИ за счет калицивирусов, астровирусов, аденовирусов, торовирусов, коронавирусов и другие.

**Цель данной работы:** установить значимость норовирусов в этиологической структуре ОКИ у детей грудного возраста и изучить клиничко-эпидемиологические особенности норовирусной инфекции.

Исследования проводили на базе клинической инфекционной больницы №1 г.Самарканда.

**Материалом для исследования** служили образцы фекалий детей, госпитализированных в стационар с диагнозом ОКИ. Отбор больных детей проводили методом случайной выборки, исключая больных с гемоколитом.

Тестирование на наличие норовирусов проводили совместно с сотрудниками лаборатории научно – исследовательского института Вирусологии МЗРУ г. Ташкента, с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя тест-системы АмилиСенс ® Москва. Обязательным условием обследования пациентов было исследование образцов фекалий на присутствие других вирусных и бактериальных возбудителей ОКИ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

**Результаты исследования:** Всего было исследовано 629 образцов фекалий детей в возрасте от 1 месяца до 1 года. Норовирусная моноинфекция была диагностирована только у 114 больных, что составило 18,1% от общего числа обследованных. Основную группу заболевших детей с норовирусной моноинфекцией составили дети старше 3 месяцев (102-89.4) таблица 1.

**Таблица 1.**

**Удельный вес норовирусной моноинфекции**

Возраст	Исследовано	Обнаружено норовирусов	
		абс	%
До 3 мес	171	12	7%
До 6 мес	185	40	21,6%
До 9 мес	129	28	21,7%
До 1 года	144	34	23,6%
Всего	629	114	18,1

Самый низкий удельный вес норовирусной моноинфекции отмечен в группе детей до 3 месяцев (12 больных из 171 обследованных), что составило 7%. Самый высокий удельный вес заболеваемости оказался в группе детей от 9 месяцев до 1 года (23,6%).

В группах детей до 6 и до 9 месяцев показатели были одинаковые (21,6% и 21,7%).

**Таблица 2.**

**Распределение больных по возрасту, полу и вскармливанию.**

Возраст	Число заболевших	Пол		Вскармливание					
		Девочки	Мальчики	Грудное		Смешанное		Искусственное	
				абс	%	абс	%	абс	%
До 3 мес	12	4	8	12	100%	-	-	-	-
До 6 мес	40	16	24	8	20%	4	20%	12	60%
До 9 мес	28	12	16	-	-	5	35,7%	9	64,3%
До 1 года	34	14	20	-	-	-	-	17	100%
Всего	114	46	68	20	17,5%	9	15,8	38	66,7%

Все дети в возрасте до 3 месяцев находились на грудном вскармливании. В группе детей от 3 месяцев до 6 месяцев -на искусственном вскармливании находились 24(60%) детей ,на смешанном -8(20%). От 6 до 9 месяцев -на искусственном

вскармливания 18(64,3%) детей ,на смешанном -10(35,7%). Дети от 9 месяцев до 1 года находились на искусственном вскармливании (100%).

Как следует из таблицы 2 66,7% детей заболевших норовирусной моноинфекцией, находились на искусственном вскармливании и 15,8% -на смешанном, что косвенно свидетельствует в пользу пищевого пути передачи инфекции в этой возрастной группе. Частота норовирусной инфекции существенно не зависела от пола заболевших детей; так девочек было 46 (40,4%), мальчиков-68(59,6%). Заболевшие дети не посещали детские дошкольные учреждения.

При сборе эпидемиологического анамнеза особое внимание уделяли случаям диарейных заболеваний среди членов семьи течения последних 4 недель и острым респираторным заболеваниям, протекающих с явлениями гастрита.

Из 57 детей заболевших норовирусной инфекцией, только 16 (14,0%) имели контакт в семье с больными ОКЗ и ОРЗ.

В первые сутки заболевания поступило-34 (29,8%) детей, на 2 сутки-50 (43,9%), на 3 сутки-20 (17,5%). Позже 3х дней от начала заболевания поступило всего 10 детей, что составило 8,8% от числа заболевших.

Начало норовирусной инфекции у всех детей было острым (100%). Это отличает наши случаи от наблюдений Российских исследователей (Боднев С.А.), по данным которых острое начало в их случаях было отмечено только у 73% заболевших норовирусной моноинфекцией. Начало заболевания (первые сутки) имела разнообразную клиническую симптоматику, что представлено в таблице 3.

**Таблица 3.**

**Клиническая симптоматика норовирусной моноинфекции  
в первые сутки заболевания**

Симптомы	Возраст				Всего	
	До 3 мес	До 6 мес	До 9 мес	До 1 года	абс	%
Рвота (без t-ры и без диареи)	6	14	4	6	30	26,3%
Температура (без рвоты и диареи)	-	2	-	2	4	3,5%
Рвота+ t-ра	2	4	4	-	10	8,8%
Температура+ диарея	2	6	8	4	20	17,5%
Диарея(без t-ры и без рвоты)	2	-	2	-	4	3,5%
Температура+ рвота+диарея	-	8	6	8	22	19,3%
Катаральные явления (только)	-	-	-	2	2	1,75%
Катаральные явления+рвота	-	-	-	2	2	1,75%
Катаральные явления+ температура +рвота	-	4	2	4	10	8,8%
Катаральные	-	2	2	6	10	8,8%

явления+ температура +рвота+диарея						
Всего	12	40	28	34	114	

Как видно из таблицы 3, у 30(26,3%) из 114 заболевших норовирусной моноинфекцией, начало заболевания обусловлено только рвотой; у 22(19,3%) повышением температуры с последующим присоединением рвоты и диареи. Двадцать детей (17,5%) в первые сутки заболевания имели повышение температуры и диарейный синдром, без рвоты. Повышение температуры тела в первые

Сутки заболевания было отмечено всего у 76 детей, что составило 66,7%. В исследованиях Дорошиной Е.А. повышение температуры у детей первого года жизни составила 91,6%. Причем, в группах детей старше 6 месяцев повышение температуры отмечалось значительно чаще, чем в группах до 6 месяцев. Рвота, в первые сутки болезни, была зафиксирована у 64 детей, что составило 56,1%. Это значительно ниже показателей по Российской Федерации, где она отмечалась на уровне 71,3% - 95,8%. В 26,3% случаев рвота была зафиксирована как моносимптом, в 45,6% (52) в сочетании с повышением. В 19,3% (22) случаев рвота отмечалась в сочетании с повышением температуры и диареи, у такого же количества больных - в сочетании с катаральными явлениями. Наиболее редкими симптомами норовирусной инфекции первые сутки заболевания были повышение температуры или диарея, как моносимптомы (по 3,5%). Однако диарея в сочетании с другими симптомами отмечалась очень часто (49,1%-56), что не совпадает с наблюдениями зарубежных исследователей, которые утверждают, что диарея в первые сутки заболевания является редким симптомом или вообще отсутствует. Катаральные симптомы в первые сутки заболевания были отмечены у 24 детей, что составила 21% от числа заболевших норовирусной моноинфекцией. По данным зарубежных исследователей этот симптом отмечен на уровне от 36,6% до 66,6%. 91,2% (104) детей с норовирусной моноинфекцией поступили в стационар в течение первых трех суток от начала заболевания. При поступлении в стационар у 52 (45,6%) детей состояние было оценено как тяжелое, у остальных - 62 (54,4%) – средней тяжести. Легких форм болезни в нашем наблюдении не было. Хотя по данным литературы имеется огромное количество сообщений о легком течении норовирусной инфекции.

**Таблица 4.**

**Распределение больных по возрасту, полу и степени тяжести**

Возраст	Средней тяжести	Тяжелая	Девочки		Мальчики	
			Средне-тяжелая	Тяжелая	Средне-тяжелая	Тяжелая
До 3 мес	4/3,5%	8/7,0%	-	4	4	4
До 6 мес	22/19,3%	18/15,8%	12	4	8	16
До 9 мес	12/10,5%	16/14,0%	10	2	6	10
До 1 года	24/21,1%	10/8,8%	12	2	10	10
Всего	62/54,4%	52/45,6%	34/29,8%	12/10,5%	28/24,5%	40/35,2%

Критериями оценок тяжести заболевания служили выраженность и длительность лихорадки, выраженность интоксикационного синдрома, кратность, продолжительность рвоты и диарейного синдрома, а также степень вовлечения в патологический процесс других органов и систем. Тяжелой формой норовирусной инфекции чаще болели мальчики (35,2%- 40), чем девочки (10,5% -12). В группах детей до 3- месячного возраста и от 6 до 9 месяцев превалировали тяжелые формы болезни (66,7% и 57,1%), тогда как у детей от 9 месяцев до 1 года- в 70,6% случаев заболевание протекало в среднетяжелой форме.

### **Выводы**

1. Впервые показано, что норовирусная инфекция у детей грудного возраста в нашем регионе составила 18,1% от числа обследованных детей с ОКИ.
2. Норовирусной инфекцией чаще болели дети, находящиеся на искусственном (66,7%) и смешанном (15,8%) вскармливании.
3. Заболевание у детей грудного возраста протекало в среднетяжелых (54,4%) и тяжелых (45,6%) формах.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Дорошина Е.А. Клинические особенности и вопросы терапии норовирусной инфекции у детей. Автореферат кандидатской диссертации 2010 г.
2. Беднев С.А. и др. Распространенность норовирусной инфекции среди детского раннего возраста в г. Новосибирске в 2007 г. Сибирский мед. журнал 2008 Т 82 с 81-83

### **РЕЗЮМЕ**

#### **КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА**

**Вафакулов С.Х., Вафакулова Н.Х.**

Изучено и описано клиническое течение норовирусной инфекции у детей грудного возраста в регионе Самаркандской области, из 629 обследованных больных заболевших острой кишечной инфекцией у детей до одного года у 114 больных на основании ПЦР-диагностики была установлена норовирусная инфекция что, составило 18,1 %. Норовирусной инфекцией чаще болеют дети, находящиеся на искусственном (66,7%) и смешанном (15,8%) вскармливании. Заболевание в этом возрасте, как правило, протекало в среднетяжелых (54,4%) и тяжелых (45,6%) формах болезни.

### **SUMMARY**

#### **CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF NOROVIRUS INFECTION IN INFANTS**

**Vafakulov S.H., Vafakulova N.**

A study and described the clinical course of norovirus infection in infants in the region of Samarkand region, of the 629 patients examined cases of acute intestinal infection in infants up to one year in 114 patients on the basis of PCR diagnosis has been established that the Norovirus infection, was 18.1% . Norovirus infection is more common in children who are on artificial (66.7%) and mixed (15.8%) infants. The disease in this age usually proceeded in moderate (54.4%) and heavy (45.6%) forms of the disease.

**ЗАРАЖЕННОСТЬ СОБАК ЭХИНОКОККОМ В РАВНИННЫХ И ПРЕДГОРНЫХ РАЙОНАХ НАМАНГАНСКОЙ И ФЕРГАНСКОЙ ОБЛАСТЕЙ****Вахобов Т.А., Абдиев Т.А., Саидахмедова Д.Б.,****Абидов З.И., Шакиров М.К.****Научно-исследовательский институт медицинской паразитологии  
им. Л.М.Исаева МР РУз., г. Самарканд**

**Ключевые слова:** собаки, *Echinococcus granulosus*, ра пространство, равнинные и предгорные районы.

**Актуальность.** Собака является основным дефинитивным хозяином и источником распространения эхинококкоза среди домашних животных и людей. Издавна было известно о роли собак как окончательных хозяев в биологическом цикле ларвальных цестод [1, 2, 3]. С тех пор как был расшифрован биологический цикл *Echinococcus granulosus*, было установлено, что основным источником распространения эхинококкоза является собака.

Источником эхинококкозной инвазии чаще всего служат домашние собаки – чабанские, сторожевые, фермерские, охотничьи, бродячие (безнадзорные), частных владельцев и одичавшие. Наиболее часто заражаются собаки сельской местности, поселковые и пригородных районов [4].

По данным некоторых авторов [5] сообщалось о приблизительно одинаковой зараженности эхинококками приотарных, аульских и городских собак в пределах от 21,9 до 55,9 %. По данным Аминджанова Ш.М. [2] поражённость собак в Самаркандской области достигает 30 %.

При этом динамика зараженности собак тениидами носит сезонный характер. Наиболее низкий процент зараженности отмечается во 2-м квартале (3,4–25 %) и значительно более высокую инвазированность – с 3-го по 1-й квартал следующего года (45,7–54,5 %) [6]. Такую особенность динамики данной инвазии авторы связывают с периодами ветеринарно-зоотехнических мероприятий, а также перегонном отар с зимних пастбищ на летние, во время которого увеличивается отход и вынужденный убой овец, и, следовательно, повышается возможность поедания собаками выбракованных органов от больных животных.

В связи с этими мы сочли необходимым изучить распространение поражённости эхинококком у собак в условиях Ферганской долины Республики Узбекистан.

**Материалы и методы.** Исследования проводились в начале 3-го квартала 2015 года в сёлах Бураматут и Мозоркухна Туракурганского района (равнинная зона) и в гор. Касансай и его окрестностях (предгорная зона) Наманганской области. В августе 2016 года были проведены исследования в городах Фергане и Бешарыкском районе (равнинная зона), Кувасае и Кува (предгорная зона) Ферганской области. Для подтверждения диагноза использовали гельминтоовоскопические методы исследований фекалий собак, проведённые в хозяйствах, населенных пунктах.

**Результаты и обсуждение.** По Наманганской области для установления истинной поражённости нами были обследованы пробы фекалий 250 собак. Из них приотарных собак – 74 (Касансайский район), 128 дворовых и 48 бродячих (кишлаки Бураматут и

Мозоркухна Туракурганского района). Инвазированность эхинококками соответственно составила – 5 ( $6,76 \pm 0,46\%$ ) голов, 6 ( $4,69 \pm 0,29\%$ ) голов и 8 ( $16,67 \pm 0,73\%$ ) голов. Средняя поражённость –  $9,32 \pm 0,26\%$ .

Дворовые и бродячие собаки были обследованы в кишлаках со средним наличием стихийных мясобоев в гражданских сходах кишлаков Бурамадут и Мозоркухна. Здесь в неделю в среднем забивается около 10-12 туш К.Р.С. и 14-20 туш М.Р.С. Утилизация примитивная – закапывание на глубину в пределах 60-80 см. Нами были выявлены следы выкапывания остатков туш собаками. Однако, благодаря тому, что районные ветслужбы ежеквартально проводят дегельминтизацию, высокие показатели поражённости собак не выявлены в дворовом секторе. Хотя собаки на привязи не содержатся. В этих кишлаках содержатся около 1200 собак, из них 668 прошли четырёхкратную дегельминтизацию.

Приотарные собаки обследовались в кошарах чабанов, находящихся в 4-10 км от гор. Касансая по направлению на север в сторону киргизской границы. Обследованы 8 отар, мигрирующих вдоль реки Касансай и в сторону села Исковат Янгикурганского района. Здесь мы не обнаружили погребения павших овец и ягнят. Со слов чабанов внутренние органы павших животных сжигались и закапывались, либо смывались в саях. Многие собаки дважды в год проходят дегельминтизацию со стороны ветеринарных служб Касансайского района

По Ферганской области в равнинных и предгорных районах Ферганской области (Ферганский, Бешарыкский, Кувинский и Куvasайский районы) по данным ветеринарных служб инвазированность собак на эхинококк составила 1,88% (94 из 5000). По данным наших исследований по вышеуказанным районам эти показатели были следующими: Бешарыкский район (райцентр и фермерские хозяйства) – из 495 собак 39 (7,88%) были инвазированы эхинококком; Куvasайский район (в основном в райцентре) – из 86 собак 10 (11,63%); Ферганский район (пригороды Ферганы – химзавод, свиноферма и барачный поселок) – из 112 собак у 29 (25,89%) были выявлены онкосферы тениид. Среднее значение по этим районам оказалось – из 693 собак 78 (11,25%) инвазированы гельминтом. Данные по санации собак – из запланированных по области 95984 животных 73958 (77,05%) были охвачены дегельминтизацией.

Сравнительный анализ данных по двум областям показал относительно повышенные показатели поражённости эхинококком у собак в Ферганской области. Справедливости ради надо отметить тот факт, что в Ферганской области уровень бродячих собак выше, чем в Наманганской (соотношение 1:1,36 при обследовании территории на 1 км<sup>2</sup>).

**Выводы.** Таким образом, результаты исследований показывают, что во всех исследованных регионах у животных обнаружены тенииды. Наиболее высокая интенсивность инвазии наблюдается у бродячих собак. Причиной этому служит высокая концентрация животных, благоприятные природно-климатические условия, отсутствие ветеринарно-санитарных мероприятий, проводимых среди бродячих собак. Положение среди дворовых и приотарных собак намного лучше, что связано с профилактическими мероприятиями по уничтожению павших туш мелкого рогатого скота и своевременно проводимой дегельминтизации собак со стороны ветеринарных служб области. По двум областям отмечается относительно высокую инвазированность эхинококком собак в Ферганской области по отношению к Наманганской, видимо связанную с большим процентом бродячих собак.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абуладзе К.И. Тенииаты – Ленточные гельминты животных и человека и вызываемые ими заболевания. В кн. Основы цестодологии. – М., 1964. – 530 с.
2. Аминджанов Ш.М. Пораженность собак в Тайлакском районе Самаркандской области. // Зооветеринария. – № 5. – 2010.
3. Никитин В.Ф. К эпизоотологии эхинококкоза и тениоза гидатигенного у собак в Дагестане // Бюл. науч.-техн. информ. Всес. ин-та гельминтол. – 1958. – № 3. – С. 39–44.
4. Журавец А.К. Ветеринарный контрольный пункт на трассе перегона овец как средство борьбы с эхинококкозом и ценурозом: Уч. зап. – Нальчик, 1972. – Т. 2. – С. 73.
5. Бондарева В.И. К вопросу эпизоотологии эхинококкоза сельскохозяйственных животных на юго-востоке Казахстана // Тр. Казахского н-и. вет. ин-та. – Алма-Ата, 1961. – Т. 10. – С. 65.
6. Скрыбин К.И., Шульц Р.С. Гельминтозы крупного рогатого скота и его молодняка. – М.: Сельхозгид, 1937. – 723 с.

## РЕЗЮМЕ

### ЗАРАЖЕННОСТЬ СОБАК ЭХИНОКОККОМ В РАВНИННЫХ И ПРЕДГОРНЫХ РАЙОНАХ НАМАНГАНСКОЙ И ФЕРГАНСКОЙ ОБЛАСТЕЙ

Изучено распространение эхинококкоза собак в разных зонах Наманганской и Ферганской областей. Зараженность собак составила в равнинной зоне – 4,69-25,89%, предгорной – 6,76-11,63%. Средняя поражённость – 9,32-11,25%. В наибольшей степени инвазированы *Echinococcus granulosus* бродячие собаки.

Ключевые слова: собаки, *Echinococcus granulosus*, ра пространство, равнинные и предгорные районы.

## ХУЛОСА

### НАМАНГАН ВА ФАРҒОНА ВИЛОЯТЛАРИНИНГ ТЕКИСЛИКЛАР ВА ТОҒ ОЛДИ ҲУДУДЛАРДА ИТЛАРНИ ЭХИНОКОКК БИЛАН ЮҚТИРЛАНИШИ

Наманган вилоятининг турли худудларда итларда эхинококкоз тарқаланиши ўрганилди. Текислик худудларда итларни зарарланиши 4,69 –25,89% ни, тоғ олди худудларда эса – 6,76 - 11,63%ни ташкил этди. Зарарланишнинг ўрта кўрсаткичи 9,32-11,25%га тенг бўлди. *Echinococcus granulosus* билан асосан дайди итлар юқтирилган эди.

Калитли сўзлар: итлар, *Echinococcus granulosus*, тарқаланиш, текисликлар ва тоғ олди худудлари.

## SUMMARY

### CONTAMINATION OF DOGS BY ECHINOCOCCUS IN PLAIN AND FOOT HILL AREAS OF NAMANGAN AND FERGANA DISTRICTS.

Distribution of echinococcosis of dogs in different zones of Namangan district is investigated. The dogs are infected by *Echinococcus granulosus* in plain areas at 4,69-25,89%, in foothill areas – at 6,76-11,63%. Average is afflicted – 9,32-11,25%. To the greatest extent to invade *Echinococcus granulosus* stray dogs.

Keywords: dogs, *Echinococcus granulosus*, distribution, plain and foot hill areas.

## **АКТИВНОСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ПЕЧЕНИ И ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**

**Гулямов Н.Г., Долимов Т.К., Назаров Э.У., Гиясова Г.М.**

**НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз.**

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, транскортин, кортизол

Развитие воспалительного ответа является результатом сложного сбалансированного оркестра из нескольких про- и противовоспалительных медиаторов, цитокинов, свободных радикалов, медиаторов жирных кислот и активации ферментов. Весь этот сложный, стройный каскад процессов организм запускает активацию воспалительного процесса не только местного, но и в циркулирующих с током крови клетках и в отдаленных органах [6]. Глюкокортикоиды являются своего рода дирижёром, играя основную роль в контроле воспалительного ответа. Недостаток кортикостероидов у пациентов, так же как и переизбыток, может привести к различным патологиям от острого панкреатита, до синдрома Кушинга [3,11,12].

Известно, что способность глюкокортикоидов регулировать воспалительный ответ сильно зависит от его доступности в месте воспаления. Тканевая доступность глюкокортикоидов, именно пропорция глюкокортикоидов могущая связываться с рецептором и осуществлять ответ, зависит от его синтеза в надпочечниках [2], его связи с кортикостероид связывающим глобулином - транскортином [15], а так же с активацией или ингибированием катализированных местно внутриклеточно активацией энзимов  $11\beta$ -HSD1 и  $11\beta$ -HSD2 [1].

Транскортин является главным и высоко аффинным транспортным белком, главным образом осуществляющим перенос глюкокортикоидов. Транскортин синтезируется в основном в печени, отчасти может продуцироваться в почках, поджелудочной железе, плаценте, гипоталамусе и жировой ткани [4], [8], [10], [13], [14]. В норме до 80-90% циркулирующего кортизола находится в связанном состоянии с транскортином, а 10-15% его связываются с низко аффинным альбумином, остальные 5-10% известны как «свободный кортизол» [5]. Транскортин регулирует количество свободного кортикостерона, выделенного во время воспаления [7], играет роль в модулировании концентрации общего циркулирующего кортикостерона [9].

В нашей клинической практике отмечались пациенты с тяжелым и осложненным течением вирусных гепатитов, у которых имели место выраженные воспалительный и цитолитический процессы в печени, а эффект от глюкокортикоидной терапии отсутствовал. Решение вопроса о необходимости назначения глюкокортикоидной терапии у пациентов с тяжелым и осложненным течением вирусных гепатитов требует изучения особенностей механизмов проявления эффекта глюкокортикоидов у больных тяжелым течением вирусных гепатитов.

**Цель:** Изучить активность патологического процесса в печени и изменения содержания в крови транскортина в крови, кортизола в крови и слюне у больных тяжелым течением вирусных гепатитов.

**Материалы и методы:** Были обследованы 51 больной тяжелым течением вирусных гепатитов В и С. Возраст больных 28-68 лет, мужчин было 66%, женщин –34%

больных, средний возраст составил 41,6 лет. Больные обследовались клиническими, биохимическими, иммунологическими методами. Биохимически определяли содержание в крови АЛТ и АСТ, иммунологическим методом - содержания в крови антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных относительно антигена (АГ) ткани печени. Методом ИФА определяли содержание в сыворотке глюкокортикоид связывающего белка транскортина и кортизола, а также кортизола в слюне. Материалом для исследования служили лимфоциты и сыворотка крови, слюна пациентов. Контролем служили показатели содержания транскортина в сыворотке крови 27 здоровых лиц.

Полученные данные были обработаны статистически с помощью Microsoft Excel 2010.

**Результаты и обсуждение.** По данным клинического обследования больных у всех больных было констатировано тяжелое течение обострения хронических вирусных гепатитов. Биохимическими исследованиями было установлено, что у больных средние показатели АЛТ и АСТ были повышены до 1,57 ммоль/л и 0,78 ммоль/л, что в  $\uparrow 2,31$  раза и в  $\uparrow 1,73$  раза соответственно превышало верхние границы нормы (Табл. 1). Иммунологические показатели по изучению содержания в крови АСЛ специфически сенсibilизированных относительно АГ ткани печени были повышены в среднем до 11,68% и превышали допустимые показатели в норме  $\uparrow 5,8$  раза (Табл. 1). Биохимические и иммунологические показатели свидетельствовали об имеющих место интенсивных процессах цитолиза и активности патологического процесса в печени.

Содержание в сыворотке крови у больных тяжелым течением вирусных гепатитов синтезируемого в печени глюкокортикоид связывающего белка транскортина составило  $32,0 \pm 4,26$  мкг/мл, что было  $\downarrow 3,20$  раза меньше, чем у здоровых ( $105,22 \pm 2,01$  мкг/мл). Это указывает на существенное снижение белоксинтезирующей функции, в частности синтеза транскортина в печени на фоне выраженной активности патологического процесса.

У больных тяжелым течением вирусных гепатитов содержание общего кортизола в крови было повышено в среднем до  $1284,3 \pm 89,50$  нм/л, что в  $\uparrow 2,04$  раза превышало допустимые показатели здоровых лиц - 140-630 нм/л (Табл. 1). Показатели содержания свободного кортизола в слюне также были повышены в  $\uparrow 1,85$  раза и составили  $12,8 \pm 1,03$  нг/мл против верхней допустимой нормы - 6,9 нг/мл (Табл. 1).

Итак, на фоне высокой интенсивности цитолиза и патологического процесса в печени у больных тяжелым течением вирусных гепатитов, отмечается существенное понижение в крови содержания транскортина, повышение общего кортизола в крови и свободного кортизола в слюне.

#### **Выводы:**

1. У больных тяжелым течением вирусных гепатитов недостаточность глюкокортикоидных гормонов не имеет места: в сыворотке крови и слюне в  $\uparrow 2,04$  раза и  $\uparrow 1,85$  раза соответственно повышено содержание кортизола.
2. Результатом снижения белоксинтезирующей функции печени у больных тяжелым течением вирусных гепатитов содержание глюкокортикоид связывающего транспортного белка транскортина в крови уменьшилось в  $\downarrow 3,20$  раза.
3. У больных тяжелым течением вирусных гепатитов отсутствие биологической активности даже повышенного содержания глюкокортикоидных гормонов является следствием уменьшения транскортина в крови.

Таблица 1.

**Биохимические, иммунологические показатели и гормональный статус  
больных тяжелым течением вирусных гепатитов**

Показатели	Контроль (здоровые)	Больные тяжелым течением ВГ (n=51)	↑ИИ или ↓ИС
<b>Биохимические показатели</b>			
АЛТ (ммоль/л)	До 0,68	1,57	↑2,31
АСТ (ммоль/л)	До 0,45	0,78	↑1,73
<b>Иммунологический показатель</b>			
АСЛ к тканевым антигенам печени (в %)	До 2%	11,68%	↑5,84
<b>Показатели транскортина и кортизола</b>			
Транскортин в сыворотке крови (мкг/мл) (n=27)	105,22±2,01	32,0±4,26	↓3,20
Кортизол в сыворотке крови (нм/л)	140-630	1284,3±89,50	↑2,04
Кортизол в слюне (нг/мл)	0,65 - 6,9	12,8±1,03	↑1,85

### ЛИТЕРАТУРА

1. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenases: Intracellular Gate-Keepers of Tissue Glucocorticoid Action. *Physiol Rev.* 2013;93: 1139–206. doi: [10.1152/physrev.00020.2012](https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2012) [PMС free article] [PubMed]
2. Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812: 581–91. doi: [10.1016/j.bbadis.2011.02.003](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.02.003) [PubMed]
3. De Waele JJ, Hoste EAJ, Baert D, Hendrickx K, Rijckaert D, Thibo P, et al. Relative adrenal insufficiency in patients with severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med.* 2007;33: 1754–60. [PubMed]
4. del Mar Grasa M, Cabot C, Adán C, de Matteis R, Esteve M, Cinti S, et al. Corticosteroid-binding globulin synthesis and distribution in rat white adipose tissue. *Mol Cell Biochem.* 2001;228: 25–31. [PubMed]
5. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53: 58–68. [PubMed]
6. Franco-Pons N, Gea-Sorlí S, Closa D. Release of inflammatory mediators by adipose tissue during acute pancreatitis. *J Pathol.* 2010;221: 175–82. doi: [10.1002/path.2691](https://doi.org/10.1002/path.2691) [PubMed]
7. Hammond GL, Smith CL, Paterson NA, Sibbald WJ. A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71: 34–9. [PubMed]
8. Jirikowski GF, Pusch L, Möpert B, Herbert Z, Caldwell JD. Expression of corticosteroid

- binding globulin in the rat central nervous system. *J Chem Neuroanat.* 2007;34: 22–28. [PubMed]
9. [Jose Gulfo](#),<sup>#1,2</sup> [Angelo Ledda](#),<sup>#1,2</sup> [Sabrina Gea-Sorlí](#),<sup>3</sup> [Laia Bonjoch](#),<sup>3</sup> [Daniel Closa](#),<sup>3</sup> [Mar Grasa](#),<sup>1,2,‡</sup> and [Montserrat Esteve](#)<sup>1,2,‡\*</sup>., Editor Zoltán Rakonczay. New Roles for Corticosteroid Binding Globulin and Opposite Expression Profiles in Lung and Liver Published online 2016 Jan 7. doi: [10.1371/journal.pone.0146497](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146497)
10. Misao R, Iwagaki S, Sun WS, Fujimoto J, Saio M, Takami T, et al. Evidence for the synthesis of corticosteroid-binding globulin in human placenta. *Horm Res.* 1999;51: 162–7. [PubMed]
11. Peng Y-S, Wu C-S, Chen Y-C, Lien J-M, Tian Y-C, Fang J-T, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in patients with severe acute biliary pancreatitis: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2009;13: R123 doi: [10.1186/cc7978](https://doi.org/10.1186/cc7978) [PMC free article] [PubMed]
12. Rose AJ, Herzig S. Metabolic control through glucocorticoid hormones: an update. *MolCellEndocrinol* (2013) 380(1–2):65–78. [10.1016/j.mce.2013.03.007](https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.03.007)
13. Scrocchi LA, Hearn SA, Han VK, Hammond GL. Corticosteroid-binding globulin biosynthesis in the mouse liver and kidney during postnatal development. *Endocrinology.* 1993;132: 910–6. [PubMed]
14. Scrocchi LA, Orava M, Smith CL, Han VK, Hammond GL. Spatial and temporal distribution of corticosteroid-binding globulin and its messenger ribonucleic acid in embryonic and fetal mice. *Endocrinology.* 1993;132: 903–9. [PubMed]
15. Torpy DJ, Ho JT. Corticosteroid-binding globulin gene polymorphisms: clinical implications and links to idiopathic chronic fatigue disorders. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67: 161–7. [PubMed]

## РЕЗЮМЕ

### АКТИВНОСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ПЕЧЕНИ И ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

У больных тяжелым течением вирусных гепатитов изучена активность патологического процесса в печени и изменения содержания в крови транскортина в крови, кортизола в крови и слюне. Получена, что у больных тяжелым течением вирусных гепатитов недостаточность глюкокортикоидных гормонов не имеет места: в сыворотке крови и слюне в  $\uparrow 2,04$  раза и  $\uparrow 1,85$  раза соответственно повышено содержание кортизола. В результате снижения белоксинтезирующей функции печени у больных тяжелым течением вирусных гепатитов содержание глюкокортикоид связывающего транспортного белка транскортина в крови уменьшилось в  $\downarrow 3,20$  раза. У больных тяжелым течением вирусных гепатитов отсутствие биологической активности даже повышенного содержания глюкокортикоидных гормонов является следствием уменьшения транскортина в крови.

## SUMMARY

### ACTIVITY OF PATHOLOGICAL PROCESS IN THE LIVER AND HORMONAL INDICATORS STATUS IN PATIENTS WITH SEVERE COURSE OF HEPATITIS

We studied pathological process in liver and variations in blood levels of transcortin in blood and cortisol in blood and saliva. In patients with severe viral hepatitis and deficiency of glucocorticoids has no any significance: in the serum and saliva  $\uparrow 2.04$ -fold and  $1.85$ -fold,

respectively, increased cortisol. As a result of reducing the protein synthesis of liver function in patients with severe viral hepatitis content of glucocorticoid binding transcortin transport protein in the blood decreased by 3,20 times ↓. In patients with severe viral hepatitis absence of biological activity even higher content of glucocorticoid hormones is due to a decrease in blood of transcortin.

УДК: 616.018.54:616.36-004: 547.962.3

## ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Гулямов Н.Г., Имамова И.А., Мирзаева У.Н.

НИИЭМИЗ МЗ РУз

**Ключевые слова:** цирроз печени, антигенсвязывающие лимфоциты, гепаторенальный синдром.

Цирроз печени представляет собой хроническое прогрессирующее поражение печени, характеризующийся уменьшением числа функционирующих гепатоцитов (клеток печени), перестройкой структуры основного вещества и сосудистой системы печени, а также развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Необходимость изучения особенностей течения цирроза печени, обусловлена развитием тяжелых осложнений и высокой частотой инвалидизации больных [1,2].

Осложнения цирроза печени являются наиболее частой причиной смерти у больных гастроэнтерологического профиля, составляя не менее 40% от общего числа пациентов. В экономически развитых странах цирроз входит в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14-30 случаев на 100 тыс. населения. В странах СНГ ЦП встречается у 1% населения.

При этом увеличение числа этиологических факторов в прогрессировании заболевания определяет необходимость дифференцированного подхода в проведении профилактических и лечебных мероприятий [4,6].

Тяжелым осложнением терминальной стадии цирроза является гепаторенальный синдром. Детальное клиническое описание гепаторенального синдрома было дано в 50-х годах XX века R. Necker и S. Sherlock. Несмотря на то, что имеются данные об обнаружении в почечной ткани вирусных белков, присутствие вируса в клубочково-канальцевом аппарате не обязательно подразумевает его участие в патогенезе болезней почек. Вероятнее всего оно может свидетельствовать о поглощении антигена в области повреждения тканей[5]. В связи с изложенным, представляется перспективным, использование показателей АСЛ к ТА почек у больных, в целях диагностики развития гепаторенального синдрома при ЦП.

**Цель работы:** разработать объективные лабораторные и иммунологические показатели выраженности гепаторенального синдрома при циррозе печени вирусной этиологии.

### **Материалы и методы:**

Под наблюдением в клинике НИИЭМИЗ МЗ РУз находились 60 больных циррозом печени. Диагноз ЦП выставлен на основании наличия признаков диффузного повреждения печени с деформацией сосудистого рисунка по данным УЗИ и эластометрии,

наличия синдрома печеночно-клеточной недостаточности. Вирусная этиология установлена по данным вирусологического исследования сыворотки крови на маркеры вирусов гепатита В (HBsAg, а/т классов М и G к HBcAg, ДНК HBV), С (а/т классов М и G к HCV, РНК HCV) и D (а/т к HDV). Алкогольная этиология ЦП определена указанием в анамнезе на многолетнее злоупотребление алкоголем.

На фоне общелабораторных методов исследований, проводилась количественная регистрации антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных относительно тканевых антигенов (ТА) почек с использованием реакции непрямого розеткообразования (РНРО) по методу Гариб Ф.Ю. [3].

#### **Результаты и обсуждение:**

Под наблюдением находились 60 больных (28 (46,7%) мужчин и 32 (53,3%) женщин) в возрасте от 18 до 75 лет (в среднем  $49,02 \pm 1,03$ ) с циррозом печени вирусной (HBV – 18 человек, HCV – 12 человек, HBV+HCV – 8 человек, HBV+HDV – 5 человека), смешанной (HBV+алкоголь – 5 человек, HCV+алкоголь – 7 человек, HBV+HCV+алкоголь – 5 человек) этиологии, получавших стационарное лечение на базе НИИЭМИЗМЗ РУз в отделении вирусных гепатитов. Установлено, что наиболее частой этиологической причиной декомпенсации и неблагоприятного исхода цирроза печени является сочетанное вирусно-алкогольное поражение. В исследуемую первую группу вошли 20(33,3%) больных ЦП класса А по Чайлду-Пью, вторую группу составили 20(33,3%) больных ЦП класса В по Чайлду-Пью, в третью группу вошли 20(33,3%) больных ЦП класса С по Чайлду-Пью. Длительность ЦП с момента установления диагноза составляла от 1 месяца до 13 лет, в среднем –  $1,9 \pm 0,2$  года. Длительность вирусной инфекции составляла от 1 до 31 года, в среднем –  $12,7 \pm 0,98$  лет. Длительность злоупотребления алкоголем в общей группе была от 4 до 32 лет.

Непосредственными причинами смерти у 4 больных ЦП мужчин стали: массивное кровотечение из расширенных вен пищевода и желудка (у 3 больных), острая сердечно-сосудистая недостаточность при напряжённом асците, высоком стоянии купола диафрагмы и ателектаза лёгких (у 1 больного). Средний возраст их составил  $45 \pm 1,3$  лет. При этом, на фоне отека-набухания головного мозга при печеночной коме у данных больных, сопровождавшегося угнетением защитных рефлексов, нарушением «центральной» регуляции акта дыхания и проходимости верхних дыхательных путей, развивалась вентиляционная ОДН. Клинико-лабораторными признаками вентиляционной ОДН являлось сочетание поверхностного дыхания с его учащением, что приводило к снижению уровней PaO<sub>2</sub>, который в среднем составил  $83,1 \pm 6,3$  мм. рт. ст.

В момент поступления в стационар асцитический синдром регистрировался с одинаковой частотой у всех больных II и III -й группы, при этом асцит у больных II группы легко корригировался проводимой терапией, а больным III группы в 60% случаев неоднократно проводился парацентез. Геморрагический синдром среди больных достоверно чаще определялся у больных III -й группы, нежели у больных II группы (100% и 60% соответственно).

Активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) у больных ЦП класса А средний уровень АЛТ составил  $1,4 \pm 0,1$  мкмоль/л, класса В –  $2,2 \pm 0,1$  мкмоль/л, класса С –  $2,3 \pm 0,2$  мкмоль/л. Уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) у больных ЦП класса А средний уровень АЛТ составил  $1,05 \pm 0,04$  мкмоль/л, класса В –  $1,2 \pm 0,1$  мкмоль/л, класса С –

1,75±0,1 мкмоль/л. В то же время с развитием декомпенсации и утяжеления процесса содержание общего билирубина в динамике повышалось.

Для оценки функционального состояния почек исследовался уровень креатинина, мочевины.

Так, уровень мочевины у больных ЦП класса А средний уровень мочевины составил 5,8±0,3 мкмоль/л, класса В – 8,7±0,2 мкмоль/л, класса С – 12,7±0,6 мкмоль/л. У умерших пациентов данный показатель был выше 15,0 мкмоль/л и в среднем составил 16,3±0,2 мкмоль/л. Уровень креатинина в общей группе составил 114,4±2,6 мкмоль/л. У больных ЦП класса А средний уровень креатинина составил 97,1±3,8 мкмоль/л, класса В – 120,8±3,8 мкмоль/л, класса С – 162,4±14,5 мкмоль/л. При этом у умерших пациентов данный показатель был выше 270,0 мкмоль/л и в среднем составил 286,5±5,4 мкмоль/л. Т.е. с развитием декомпенсации процесса содержание креатинина и мочевины в динамике повышалось, а значит отмечалось усугубление патологического процесса в почках.

При изучении электролитного обмена исследовался уровень натрия в сыворотке крови. Так, уровень натрия в общей группе составил 143,1±0,5 ммоль/л. У больных ЦП класса А средний уровень натрия составил 140,4±0,6 ммоль/л, класса В – 143,5±0,6 ммоль/л, класса С – 148,4±1,03 ммоль/л. При этом у умерших пациентов данный показатель был выше 154,0 ммоль/л и в среднем составил 156,5±1,3 ммоль/л.

При изучении общего анализа мочи было установлено, что у большинства больных (90%) ЦП класса С отмечалась протеинурия, у 4 из них протеинурия была более выраженной. Протеинурия также отмечалась у 6(30%) больных ЦП класса В и у 1(5%) больного ЦП класса А.

У 4(20%) больных ЦП класса С отмечалась стойкая эритроцитурия, у 1(5%) больного эритроцитурия коррелировалась в процессе лечения.

Установлено, что изменения в общем анализе мочи у больных с летальным исходом характеризовались протеинурией и стойкой эритроцитурией. Т.е. важным неблагоприятным прогностическим фактором, с летальным исходом явилась эритроцитурия. Данные изменения подтверждались повышением уровня мочевины и креатинина в группе больных с летальным исходом. Это свидетельствует о поражении канальцевого аппарата почек, начальных проявлениях гепаторенального синдрома.

Содержание АСЛ к ТА почек у больных ЦП класса А составило 4,4±0,2%, а степень повышения относительно верхнего предела у здоровых было - ↑ИИ=↑2,2 раза. Из этого следует, что при ЦП класса А проявление признаков гепаторенального синдрома не имело причинной связи со степенью выраженности процессов воспаления и деструкции в ткани печени.

У больных ЦП класса В уровень АСЛ к ТА печени составил 6,9±0,3%, при этом степень повышения относительно верхнего предела у здоровых было - ↑ИИ=↑3,45 раза. Повышение уровня АСЛ к ТА печени, уровня креатинина и мочевины позволяют судить о том, что, на фоне имеющих место деструктивных процессов, не поврежденная часть ткани почек компенсирует функцию поврежденной ткани.

У больных ЦП класса С – 10,7±0,7%, а степень повышения относительно верхнего предела у здоровых было - ↑ИИ=↑5,35 раза. При этом у умерших пациентов данный показатель был выше 14% и в среднем составил 15,8±0,9%, что подтверждалось и вышеперечисленными проявлениями клинико-лабораторных признаков гепаторенального синдрома. Одинаковая степень повышения АСЛ к ТА почек и биохимических данных,

подтверждает наличие выраженного процесса воспаления, деструкции либо некроза клеток органа, что также является одним из источников эндогенной интоксикации организма при ЦП.

Исходя из вышеизложенного установлено, что у больных ЦП повышение в периферической крови содержания АСЛ к ТА почек свыше 5 раз, уровня мочевины до 12,7 мкмоль/л, уровня креатинина до 162,4 мкмоль/л явились показателем развития гепаторенального синдрома.

У больных ЦП, повышение в периферической крови таких показателей, как содержание АСЛ к ТА почек свыше 7,9 раз, уровня мочевины более 15,0 мкмоль/л, уровня креатинина более 278,0 мкмоль/л, снижение общего белка до 58,7 г/л и гемоглобина ниже 60 г/л явились одним из предикторов летального исхода.

Т.е., определение показателей АСЛ, специфически сенсibilизированных относительно тканевых антигенов почек наряду с другими лабораторными данными позволяет осуществить раннюю диагностику развития гепаторенального синдрома, что позволит своевременно применить превентивные их меры лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Н.М. Вирусные гепатиты - прошлое и будущее. Русс мед журн.2009;4 (2): 39-42.
2. Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики): библиотека РМЖ. 2007. - Т. 9, №2. - С. 62-67.
3. Гариб Ф.Ю., Гурарий Н.И., Горнина Л.Г. Способ количественной регистрации антигенсвязывающих розеткообразующих лимфоцитов у человека // Тез. докл. V Респ. конф. ЦНИЛ мед. ВУЗов Узбекистана. -Ташкент,1981.-С.22-24
4. Рачковский М.И., Белобородова Э.И., Белобородова Е.В. и др. Клинические аспекты прогрессирования циррозов печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.–2007.–Т.17,№5, Приложение № 30. – С. 93.
5. Шатров А.С., Причины развития почечной недостаточности у больных ХГС в терминальной стадии / А.С. Шатров, Т.В. Сологуб, Н.А. Киви-сепп, В.Е. Карев // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им И.И.Мечникова - СПб., 2007. -№3. - С. 118-121.
6. Яковенко А. В., Яковенко Э. П. Цирроз печени: вопросы терапии // Consilium-Medicum Ukraina. 2008. - Т. 2, №7. - С. 8-13.

## РЕЗЮМЕ

### ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В целях разработки объективных лабораторных и иммунологических критериев изучены показатели выраженности гепаторенального синдрома АСЛ к ТА почек при циррозе печени вирусной этиологии. Установлено, что у больных ЦП повышение в периферической крови содержания АСЛ к ТА почек свыше 5 раз, уровня мочевины до 12,7 мкмоль/л, уровня креатинина до 162,4 мкмоль/л явились показателем развития гепаторенального синдрома. У больных ЦП, повышение в периферической крови таких показателей, как содержание АСЛ к ТА почек свыше 7,9 раз, уровня мочевины более 15,0 мкмоль/л, уровня креатинина более 278,0 мкмоль/л, снижение общего белка до

58,7 г/л и гемоглобина ниже 60 г/л явились одним из предикторов летального исхода. Определение показателей АСЛ, специфически сенсibilизированных относительно тканевых антигенов почек наряду с другими лабораторными данными позволяет осуществить раннюю диагностику развития гепаторенального синдрома, что позволит своевременно применить превентивные их меры лечения.

## **ХУЛОСА**

### **ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ГЕПАТОРЕНАЛ СИНДРОМ РИВОЖЛАНИШИ ПРЕДИКТОРЛАРИ**

Вирус этиологияли жигар циррозида гепаторенал синдром яққоллик даражасини белгиловчи буйрак ТА га нисбатан АБЛ кўрсаткичи объектив лаборатор ва иммунологик мезонларни ишлаб чиқиш мақсадида ўрганилди. Маълум бўлдики, ЖЦ ли беморлар қонида буйрак ТА га нисбатан АБЛ микдорини 5 маротабадан юқорилиги, мочевино даражасини 12,7 мкмоль/л гача, креатинин даражасини 162,4 мкмоль/л гача ривожланиш кўрсаткичи ҳисобланади. ЖЦ ли беморлар периферик қонида буйрак ТА га нисбатан АБЛ микдорини 7,9 баробарга ошиши, мочевино даражасини 15,0 мкмоль/л, креатинин даражасини 278,0 мкмоль/л гача бўлиши, умумий оксил микдорини 58,7 г/л гача камайиши ҳамда гемоглобинни 60 г/л дан паст бўлиши касалликни ўлим билан яқунланиш предиктори бўлди. Бошқа лаборатор кўрсаткичлар билан бир қаторда буйрак ТАга нисбатан АБЛ кўрсаткичини аниқлаш гепаторенал синдром ривожланишини эрта ташхислаш ҳамда даво чораларини ўз вақтида бошлаш имкониятини беради.

## **SUMMARY**

### **PREDICTORS OF GENESIS HEPATORENAL SYNDROME IN PATIENTS WHO HAVE VIRAL ETIOLOGY CIRRHOSIS**

The study carried out in order to make perfect criterion for laboratory and immunology index of renal TA which is the most important sign to show degree of hepatorenal syndrome in viral etiology Hepatitis with respect to Conjunctive Lymphocytes Antigen(CLA). The research shows that: in peripheral blood of having cirrhosis patients followings are found out: conjunctive lymphocytes antigen 5 times over than antigens of tissue, index of urea – 12.7 mkm/l and index of creatinine – 162.4 mkm/l. The having cirrhosis patients index of CLA rise to the 7.9 times that of renal TA, index of urea – 15 mkm/l and index of creatinine – 278 mkm/l, general quantity of protein decrease till 58.7 g/l, amount of hemoglobin descends untill 60 g/l are predictors of end with death. With other laboratory indexes to determine CLA in terms of renal TA can give opportunity diagnose developing of hepatorenal syndrome at the early time as well as to begin suitable measure of treatment.

**УДК: 595.77:(575.1)**

### **ФАУНА И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОСКИТОВ В ОЧАГАХ АНТРОПОНОЗНОГО КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА УЗБЕКИСТАНА**

**Жахонгиров Ш.М., Хамзаев Р.А., Коваленко Д.А., Абдиев Ф.Т.**

**Научно-исследовательский институт медицинской паразитологии  
им. Л.М. Исаева МЗ РУз, г. Самарканд, Узбекистан**

**Ключевые слова:** москиты, атропонозный кожный лейшманиоз, *P. papatasi*, *P. sergenti*.

**Актуальность.** Заболеваемость антропонозным кожным лейшманиозом (АКЛ) в Узбекистане в последние годы не имеет тенденции к снижению. Случаи заболевания стали регистрироваться на территориях ранее считавшихся благополучными.

Для рационализации борьбы с данной болезнью важно изучение эпидемиологической роли переносчиков, обитающих в очаговой территории.

В Еврейском Университете Иерусалима были проведены исследования по дальности вылета, мест обитания и других факторов экологии москитов. Определен основной специфический переносчик антропонозного кожного лейшманиоза - *Ph. sergenti*. [1].

Работы, проведенные в очагах лейшманиоза в Марокко, подтвердили, что *Phlebotomus sergenti* - первичный вектор *Leishmania tropica* в очаге и отличается большой генетической разнородностью. [2].

На территории Узбекистана обнаружено 17 видов москитов, относящихся к 2 родам: *Phlebotomus* 12 видов и *Sergentomyia* 5 видов [3,4,7], из которых основными переносчиками лейшманиозов являются 4 вида москитов: *Phlebotomus papatasi*, *P. longiductus*, *P. sergenti* и *P. smirnovi*. Кроме того *P. caucasicus*, *P. andrejevi*, *P. mongolensis* и *P. alexandri* могут быть переносчиками возбудителя лейшманиоза песчанок *Leishmania turanicus*, непатогенного для человека [5].

**Целью работы** было изучение биологической и экологической особенностей *Ph. sergenti* с целью выяснения его роли как переносчика возбудителя АКЛ, а также для выбора наиболее рациональной тактики борьбы с ним. Нами было проведено изучение фауны и эпидемиологического значения москитов в Узбекистане, где в последние годы регистрируются больные АКЛ: в Джизакской и Самаркандской областях Узбекистана.

**Материалы и методы.** Отлов москитов проводили в течение 2015 и 2016 гг. Сбор москитов осуществлялся на территории Джизакской и Самаркандской областей, где были отмечены случаи заболевания АКЛ.

Всего на 337 липких листов было отловлено 694 экз. москитов. Москитов вылавливали по общепринятой методике, на липкие листы бумаги, смазанные кастровым маслом. Листы располагали на 1 сутки – в жилых помещениях, помещениях для скота и птицы, кладовых и пр. В г. Джизаке и кишлаке Заамин Зааминского района Джизакской и г. Самарканде и кишлаке Камангарон Ургутского района Самаркандской областях на 1 учетный вылов использовали 50-100 липких листа, из которых 50 вывешивали в тех населенных пунктах, где были зарегистрированы заболевания АКЛ (по 10 липучек на каждую усадьбу: 4- в жилых комнатах, 4- в помещениях для скота и домашней птицы и 2- в кладовых).

Численность москитов оценивали по индексу обилия, т.е. по среднему числу особей, приходящемуся на единицу учета, в нашей работе – на 1 липкий лист за ночь. Отловленных москитов помещали в 96% этиловый спирт. Для определения видовой принадлежности москитов приготавливали постоянные препараты с использованием гуммиарабиковой смеси (жидкость Фора). Видовую идентификацию проводили по определителям.

**Результаты и обсуждение.** В хозяйственных помещениях. *P. sergenti*, ведет себя преимущественно как эндофил, питается в основном в помещениях и здесь же остается

для переваривания крови: поэтому большинство выловленных самок находилось на промежуточных стадиях пищеварения.

А.В. Долматова для определения эпидемиологической роли москитов – переносчиков болезней человека – выделила ряд критериев, основанные из которых сводится к следующему: 1) высокая численность; 2) восприимчивость к определенному виду возбудителя и способность сохранять его в своем теле в течение достаточного длительного срока; 3) достаточная продолжительность жизни переносчика; 4) тесная трофическая связь с человеком; 5) совпадение пика численности переносчика с сезоном возможной передачи возбудителя [6].

Мы считаем необходимым добавить к 2-му пункту – способность передавать возбудителя восприимчивому организму при питании. Таким образом, для точного определения эпидемиологической роли того или иного вида москитов необходимо сочетание полевых эколого-биологических и экологических данных.

Изученный нами вид *P.sergenti* в Самаркандской и Джизакской областях мы считаем переносчиком *Leishmania tropica* на следующих критериев: - *P.sergenti* является практически единственным видом из рода *Phlebotomus*, широко распространенным и довольно многочисленным в тех местах, где регистрировались случаи заболеваний АКЛ;

- активно нападает на людей в спальнях, где остается для переваривания крови;

- самки достаточно долговечны, значительная часть популяции способна доживать до эпидемиологического опасного возраста;

- способен заражаться *L. tropica*, сохранять возбудителя до момента повторного кровососания и передавать при питании восприимчивому организму;

- весьма плодовит.

Из-за эндофильного образа жизни данного вида и его способности к выводу внутри домов (в подвальных помещениях) обработка инсектицидами наружных стен различных помещений.

В обследованных населенных пунктах Джизакской и Самаркандской областях обнаружено 6 видов москитов, относящихся к 2 родам: *Phlebotomus* (5 видов) *Sergentomyia* (1 вид). Во всех населенных пунктах и во всех сборах присутствовали два вида москитов: *P.papatasi* и *P.sergenti*. Доминирующим видом как в жилых, так и хозяйственных постройках в г.Самарканде, Ургутском и Самаркандском районе Самаркандской области, а также в г. Джизаке и Зааминском районе Джизакской области был *P. sergenti* (46,6-80,4%) при значительной численности -8,38 москита на лист липкой бумаги за ночь.

В хозяйственных постройках москитов отлавливали больше: количество москитов в жилых помещениях составило 0,007-1,09, в хозяйственных – 1,5-10,4 москита на лист липкой бумаги за ночь. *P.sergenti* – 0,25-0,64 в жилых помещениях и 0,64-8,38 в хозяйственных помещениях на лист липкой бумаги за ночь.

**Выводы.** Видовой состав москитов в очагах АКЛ в Самаркандской и Джизакской областях и его окрестностях включает 6 видов, из которых медицинское значение имеют 2 вида *P. papatasi* и *P. sergenti*. Во всех обследованных помещениях обилие москитов было от 0,44 до 8,38 на лист липкой бумаги за ночь. Основным местом выводу в населенных пунктах служат постройки для крупного и мелкого скота, где имеются оптимальные условия для развития преимагинальных стадий москитов и обитания имаго. Выявлено доминирование в жилых и хозяйственных помещениях переносчика АКЛ - *P. sergenti*.

Следовательно, данная территория представляет потенциальную опасность по АКЛ, т.к. существуют все предпосылки для возникновения эпидемического процесса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Moncaz, Aviad. Breeding Sites of *Phlebotomus sergenti*, the Sand Fly Vector of Cutaneous Leishmaniasis in the Judean Desert. PLoS Neglected Tropical Diseases. Jul2012, Vol. 6 Issue 7, p1-10. 10p. 2 Color Photographs, 4 Charts, 3 Graphs.
2. Ajaoud, Malika, Es-Sette, Nargys *Phlebotomus sergenti* in a Cutaneous Leishmaniasis Focus in Azilal Province (High Atlas, Morocco): Molecular Detection and Genotyping of *Leishmania tropica*, and Feeding Behavior. PLoS Neglected Tropical Diseases. Mar2015, Vol. 9 Issue 3, p1-17. 17p.
3. Артемьев М.М. Классификация москитов (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae): Дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1990.
4. Понировский У.Н., Дарченкова Н.Н. // Аридные экосистемы. – 2005. – Т. 11, – №28. – С.39-50.
5. Баранец М.С., Понировский Е.Н., Кадамов Д.С. Видовой состав и распространение москитов (*Diptera, Psychodidae, Phlebotominae*) Центральной Азии. // Мед. паразитол. – 2015. - № 4. – С. 10-18.
6. Долматова А.В. Об основных факторах, определяющих эпидемиологическое значение отдельных видов москитов (*Phlebotominae*) в очагах лейшманиозов. - Мед. паразитол., 1965. № 3, с.297-302.
7. Жахонгиров Ш.М., Сувонкулов У.Т., Абдиев Ф.Т. Фауна и эпидемиологическое значение москитов (*Diptera, Psychodidae, Phlebotominae*) в очагах лейшманиозов Узбекистана. - Мед. паразитол., 2016. № 3, с.3-6.

### РЕЗЮМЕ

Видовой состав москитов в очагах антропонозного кожного лейшманиоза в Самаркандской и Джизакской областях и его окрестностях включает 6 видов, из которых медицинское значение имеют 2 вида *P. papatasi* и *P. sergenti*. Во всех обследованных помещениях обилие москитов было от 0,44 до 8,38. Выявлено доминирование в жилых и хозяйственных помещениях переносчика антропонозного кожного лейшманиоза - *P. sergenti*. Данная территория представляет потенциальную опасность по антропонозному кожному лейшманиозу, т.к. существуют все предпосылки для возникновения эпидемического процесса.

### ХУЛОСА

Антропоноз тери лейшманиозининг манбаси хисобланган искабтопарлар турларидан Самарканд ва Жиззах вилояти ҳамда унинг атрофидаги ҳудудлардан 6 хили учрайди. Шундан 2 тури *P. papatasi* ва *P. sergenti* тиббий ахамиятга эга. Текширилган хоналарда искабтопарлар миқдори 0,44 дан 8,38 гача тенг булган. Яшаш ва хужалик жойларда *P. sergenti* антропоноз тери лейшманиозини ташувчилари купрок учраганлиги аниқланган. Эпидемик жараёнини пайдо булишилиги мавжудлиги, мазкур ҳудудда антропоноз тери лейшманиоз буйича хавфли ҳудуд хисобланади.

## SUMMARY

The structure and epidemiological significance of mosquito in the antroponosis cutaneous leishmaniasis' foci in Samarkand and Jizzak regons include 6 type. 2 tupe - *P. papatasi* and *P. sergenti* have medicine importance. In all of investigated *living quarters and nonresidential premise* the quantity of mosquito was from 0,44 to 8,38. *P. Sergenti* - the antroponosis cutaneous leishmaniasis *disease carrier* - dominance was determinate. This territory present potential danger concerning antroponosis cutaneous leishmaniasis, since all precondition for epidemic process has been in existence.

## ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НСV-ИНФЕКЦИИ: ОТ СТАНДАРТНЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ ДО ПРЯМЫХ АНТИВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Камилов Ф.Х.

ТашИУВ МЗ РУз.

Институт Вирусологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, методы противовирусной терапии, эффективность ПАП

**Актуальность.** В мире вирусным гепатитом С инфицированы 185 миллионов человек, а в Европе 8-11 миллионов (5, 16). Каждый год этим вирусом заражаются более 3 млн человек, из которых 80% переходят в стадию хронического заболевания. Среди этих пациентов около 65% имеют хронический гепатит, 5-20% - цирроз печени и 1-5% - гепатоцеллюлярную карциному (Всемирная организация здравоохранения, 2012).

В настоящее время методы лечения вирусного гепатита С активно совершенствуются (1, 2). Расшифровка жизненного цикла вируса НСV с выявлением основных структурных и неструктурных белков, их роли в процессе репликации вируса позволили ученым разработать против основных белков качественно новые препараты. С появлением на рынке медикаментов нового поколения - прямых противовирусных препаратов (ПАП) - у врачей появилась реальная надежда на полное излечение больных без интерферона. Необходимо отметить, что эти препараты практически безопасны, высокоэффективны и имеют минимальные побочные эффекты. Противовирусная терапия гепатита ни-А, ни-В с парентеральным механизмом передачи ( в последующем переименован на гепатит С) была начата с 1989 года со стандартного альфа- интерферона в монотерапии по 3 млн ЕД через день в течение 6 месяцев. Это приводило к нормализации аминотрансфераз, улучшению гистологии печени (7). После идентификации РНК-НСV в сыворотке крови стало возможным судить об эффективности противовирусной терапии по длительному исчезновению НСV из крови, т.е., т.н. устойчивому вирусологическому ответу (УВО). При этом УВО составлял лишь 10 %. Это способствовало в 1995 г увеличению дозы стандартного интерферона до 6 млн ЕД через день в течение 6 месяцев. УВО вырос до 20%. В 1998 году на рынке появился прекрасный препарат рибавирин, который в монотерапии практически не работал, однако в комбинации с интерфероном оказывал сильный противовирусный эффект. УВО при данной схеме вырос до 40% (12, 14). В то же время при такой комбинации отмечались

очень выраженные и частые побочные явления (гемолиз с развитием анемии, лейкопения, тромбоцитопения, гриппоподобный синдром, депрессия и др.). Появление на рынке пегилированных интерферонов (ПЕГ-ИФН) с 2001 г (Пегасис, Ля Рош, Швейцария, Пегинтрон, США, ) и их комбинированное использование вместе с рибавирином повысило эффективность противовирусной терапии. Первоначальные европейские данные показали более высокую эффективность альфа-2а-ИФН (Пегасис) (3, 15) по сравнению с альфа-2в-ИФН (Пегинтрон), однако, расширенные мультицентровые исследования в США не выявили никаких преимуществ Пегасиса (9). До 2011 г данная схема являлась стандартным методом противовирусной терапии ХГС. Однако, при использовании данной схемы УВО достигался только у 40% с 1 генотипом вируса и у 75% инфицированных больных со 2 и 3 генотипом HCV. Терапия часто сопровождалась с развитием существенных побочных действий; ПЕГ-ИФН вызывал утомляемость, гриппоподобные симптомы, депрессию, заболевания щитовидной железы, а рибавирин- гемолиз, кожную сыпь и тератогенные эффекты. В 2011 г были одобрены первые препараты прямым противовирусным действием – теллапревир(Инсивек) и боцепревир (Виктрелис), которые начали эру ПАП. Тройная терапия, состоящая из боцепревира или теллапревира, рибавирина и ПЕГ-ИФН, повысила УВО до 75% (9, 13) для 1в генотипа HCV, что было намного выше, чем при двойной терапии. Но, при этом развивались в очень большом проценте выраженные побочные явления, как дисгевзия, анемия, кожная сыпь (6, 10 , 4). Это повлияло на комплаенс лечения. Разработка в достаточном количестве новых противовирусных препаратов с прямым действием позволило существенно увеличить УВО при разных схемах, состоящих из данных препаратов – 85-100 для генотипа 2 и 3 и более 90%- для генотипа 1в HCV ( 8, 9).

**Цель работы:** оценка эффективности ПАП в терапии больных ХГС с 1в генотипом .

**Материалы и методы:** обследовано 72 больных с ХГС с 1в генотипом, диагноз у которых установлен согласно принятому традиционному алгоритму обследования больных ХГС. Решающим в диагностике было выявление РНК-HCV в ПЦР в количественном анализе и установление генотипа. Мужчин – 30 чел, женщин – 42 чел. Возраст больных был от 18 до 68 лет. Преобладала возрастная группа 51-60 лет, затем возраст 61-70 лет и в убывающем порядке возрастная группа 21-30 лет, 31-40 лет, 41-50 лет и возраст до 20 лет. Все больные были с генотипом 1в. Исходная вирусная нагрузка (ВН) составила от  $10^3$  –  $10^6$  HCV копий/мл. В последующем, ВН определялась через 4 недели, 12 недель, 24 недели.

В качестве противовирусного препарата использовался Софосбувир 400 мг и Ледипасвир в дозе 90 мг в комбинации. Препарат назначался по 1 таблетке один раз в день утром во время завтрака. Поскольку больные с циррозом печени были исключены из исследования, все больные принимали препарат в течение 3 месяцев (согласно рекомендациям Европейской Ассоциации по изучению болезней печени – EASL, 2015). Эффективность препарата оценивалась по снижению (исчезновению) вирусной нагрузки. Следует отметить, что при интерфероновых схемах использовались следующие критерии эффективности: быстрый вирусологический ответ (БВО) – отсутствие вируса через 4 недели; ранний вирусологический ответ (РВО) – исчезновение вируса через 12 недель; ответ к концу терапии через 6 мес и 12 мес; устойчивый вирусологический ответ (УВО)-отсутствие вируса через 6 месяцев после окончания терапии; при возвращении вируса

после окончания терапии устанавливался рецидив болезни. Необходимо подчеркнуть, что для новых, безинтерфероновых схем Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (США) установлен новый срок УВО – отсутствие вируса через 12 недель после окончания терапии.

**Результаты и обсуждение.** Нами оценена эффективность препаратов Софосбувир 400 мг и Ледипасвир 90 мг в комбинации у больных с 1в генотипом ХГС. Софосбувир - первый ингибитор протеазы NS5B, практически используется во всех рекомендуемых схемах (Рекомендации Европейской Ассоциации по изучению болезней печени, 2015). Ледипасвир ингибирует NS5A.

**Таблица**

**Динамика вирусной нагрузки у больных ХГС 1в генотипом**

Количество больных	Исходная ВН (до лечения)	Через 4 нед (БВО)	Через 12 нед (конец леч-я)	Через 24 нед (УВО)
72	$10^3 - 10^6$	Отр у 71 чел.	Отр у 72 чел	Отр у 72 чел
%		(98,6%)	(100,0%)	100,0%

Как видно из данных таблицы, исходный уровень вирусной нагрузки составил  $10^3 - 10^6$  копий HCV/мл. Все больные были обследованы через 4 недели с целью установления быстрого вирусологического ответа, при этом только лишь у 1 выявлено присутствие ВН в крови больных, а у остальных ВН в крови отсутствовала, т.е. в 98,6% был быстрый вирусологический ответ. В дальнейшем все больные обследовались в конце лечения и ни в одном случае HCV не был обнаружен. Вызывал большой интерес выявление УВО, который также составил 100% (т.е., через 12 недель после прекращения лечения – на 24 неделе от начала лечения).

Следует подчеркнуть, что препарат переносился больными хорошо, случаев отмены препарата по каким-либо побочным явлениям не отмечалось. Наблюдавшиеся легкие побочные явления, как тяжесть в подложечной области, подташнивание, плохой аппетит проходили самостоятельно.

Необходимо отметить, что у нескольких больных, получавших лечение по старой схеме, состоящей из софосбувира и рибавирина, отмечен возврат вируса (эти больные не вошли в данную группу). В новых рекомендациях EASL эта схема исключена, поскольку и в других странах также отмечался возврат вируса при использовании данной схемы. Особенно часто рецидив наблюдается у больных с циррозом печени при назначении вышеуказанной схемы.

Таким образом, проведенный анализ различных схем противовирусной терапии и наши собственные исследования по изучению эффективности препаратов с прямым противовирусным действием показали выраженную разницу между ранее использованными препаратами и настоящими. Причем, отмечается очень быстрый противовирусный эффект – через 4 недели ВН исчезает почти у 98 % больных и этот эффект сохраняется и в последующем. Однако, эти результаты касаются краткосрочных наблюдений, и, по-видимому говорить о длительном противовирусном эффекте нужно будет говорить после длительных наблюдений больных.

**Выводы.**

1. Отмечается динамичный рост устойчивого вирусологического ответа (УВО) с усовершенствованием методов противовирусной терапии с 10% при терапии со стандартными интерферонами до практически 100% при использовании прямых противовирусных препаратов.
2. Препарат, содержащий в своем составе Софосбувир 400 мг и Ледипасвир 90 мг, обладает высокой (100% -ной) противовирусной активностью в отношении ХГС 1в генотипа.
3. По-видимому, необходимы длительные наблюдения (3-5 лет) для окончательного выявления эффективности данных препаратов.
4. При терапии ПАП серьезные побочные явления практически отсутствуют.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Майер К.П. Гепатит и его последствия (перевод с немецкого А.А.Шептулина) - М., Медицина, 2004, с. 304.
2. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты А,В,С,Д,Е. С-Петербург, 1996
3. Ascione A., De Luca, Tartaglione M., et.al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic C virus infection. *Castroenterology*, 2010; 138, p.116-122.
4. Bacus L.I., Belperio P.S., Shahoumian T.A. et al. Comparative effectiveness of hepatitis C virus protease inhibitors boceprevir and telaprevir in a large U.S. cohort. *Aliment. Pharmacol. Therap.*, 2014, №39, p.93-103.
5. Cornberg M, Razavi H.A., Alberti A et.al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011. N.31, suppl 2 p30-60
6. Hezode C, Fontaine H, Dorival C et.al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrosis in a multicenter cohort of the French Early Access Programme. *J.Hepatology*, 2013, №59, P.434-441.
7. Hoofnagle J H, Millen K D, Jones D.B et.al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alfa interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986, №315, P.1575-1578
8. Jacobson I M, Catlet I, Marcellin P et.al. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in in the ADVANCE trial. *J Hepatol* 2011 a №54, S542-S543
9. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et.al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 2013, №368, P.1878-1887.
10. Maasoumy B, Port K Calle Serrano B et.al. The clinical significance of drug-drug interactions in the era of direct-acting anti-viral agents against chronic hepatitis C. *Aliment Farmacol. Therap* 2013, № 38, P. 1365-1372
11. McHutchison J.G., Everson G.T., Gordon S.C. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2009, № 360, P. 1827-1838.
12. McHutchison J.G , Gordon S.C, Schiff E.R et.al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998, № 339 P. 1485- 1492.
13. Poordad F., McCone J, Bacon B.R. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011, № 364 P. 1195- 1206.
14. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. et.al. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks. *Lancet*, 1998 №352, P. 1426-1432
15. Rumi M.G. Randomized study of peginterferon alfa 2a plus ribavirin vs peginterferon alfa 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2010, № 138, P. 108-115.

16. Shepard C.W, Finelli L, Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005, № 5 P 558-567.

### **РЕЗЮМЕ**

#### **ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НСV-ИНФЕКЦИИ: ОТ СТАНДАРТНЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ ДО ПРЯМЫХ АНТИВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Представлены данные литературы об эволюции схем терапии хронического гепатита С, а также собственные результаты по изучению противовирусной эффективности препаратов Софосбувир 400 мг и Ледипасвир 90 мг в комбинации. Установлен 100% устойчивый вирусологический ответ. Препарат переносился хорошо. Гематологических и других серьезных побочных явлений не отмечено.

### **ХУЛОСА**

#### **НСV-ИНФЕКЦИЯНИ ВИРУСГА ҚАРШИ ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИНГ ЭВОЛЮЦИЯСИ: СТАНДАРТ ИНТЕРФЕРОНЛАРДАН ВИРУСГА ҚАРШИ ПРЕПАРАТЛАРГАЧА**

Мақолада СВГС ни вирусга қарши даволаш усулларининг эволюцияси ҳамда ўз таркибида Софосбувир 400 мг ва Ледипасвир 90 мг сақлаган даволаш схемасининг самарадорлиги келтирилган. Беморларда 100% лик самарага эришилган. Ушбу дори воситалари беморлар томонидан яхши ўтказилган. Гематологик ва бошқа ёмон ножўя таъсиротлар аниқланмади.

### **SUMMARY**

#### **EVOLUTION OF METHODS OF ANTIVIRAL THERAPY OF HCV INFECTION: FROM STANDARD INTERFERON TO DIRECT ANTI-VIRUS MEDICINES**

These literatures on evolution of schemes of chronic hepatitis C and also own results on studying of antiviral efficiency of medicines Sofosbuvir of 400 mg and Ledipasvir of 90 mg are provided to combination. The study virologic answer is established by 100%. Medicine was transferred well. Hematologic and other serious by-effects are not noted.

### **ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

**Касимова Р.И.**

**НИИ Вирусологии МЗ РУз**

**Ключевые слова:** ВИЧ, оппортунистическая инфекция, поражение ЦНС.

В странах с высоким уровнем дохода внедрение антиретровирусной терапии (АРВТ) резко снизило случаи оппортунистических инфекций (ОИ) центральной нервной системы (ЦНС) с 13-1 случая на 1000 пациентов в год в 1996-1997гг до 1-0 на 1000 в 2006-07 гг [1,2]. ОИ наиболее часто поражающими ЦНС являются: токсоплазмоз головного мозга, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ),

цитомегаловирусное поражение (ЦМВ), туберкулез ЦНС, криптококковый менингит, первичная лимфома ЦНС, которые ассоциируются с высокой летальностью [3].

ОИ ЦНС должна быть заподозрена у всех больных ВИЧ в 4 клинической стадии, причем она может явиться первым клиническим проявлением ВИЧ. Также ОИ ЦНС может активировать воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) у пациентов, начавших прием АРВТ.

Некоторые инфекции, такие как токсоплазмоз головного мозга и криптококковый менингит, могут развиваться в течение нескольких часов, тогда как для ПМЛ или лимфомы ЦНС характерно длительное развитие заболевания: от нескольких недель до месяцев. Многие ОИ ЦНС характеризуются неспецифическими симптомами, такими как лихорадка и вялость. Сочетание симптомов: присоединение головной боли или длительность головных болей более 3 дней, начало судорог или изменения психического состояния, указывают на острое очаговое поражение головного мозга.[4]

Основными диагностическими критериями ОИ ЦНС являются клиническая картина, изменения спинномозговой жидкости (СМЖ) и радиографические методы. Данные инфекции обычно развиваются, когда количество CD4 падают ниже 200. Риск развития токсоплазмоз головного мозга, криптококкового менингита, ЦМВИ, первичной лимфомы ЦНС и ПМЛ имеется при CD4 ниже 200, тогда как туберкулезный менингит и ПМЛ развиваются при CD4 200-500 клеток.

**Токсоплазмоз головного мозга** остается самой часто встречаемой ОИ ЦНС с момента внедрения АРВТ, хотя число случаев значительно снизилось. [4]. Факторами риска для его развития являются иммуносупрессия и отсутствие профилактики пневмоцистной пневмонии триметопримом, который также эффективен для профилактики токсоплазмоз головного мозга. При уровне CD4 более 100 клеток/мкл токсоплазмоз головного мозга встречается редко, а при уровне более 200 клеток/мкл – исключительно редко. При каждом появлении очаговой неврологической симптоматики и судорожных мозговых припадков у пациентов с выраженным иммунодефицитом необходимо немедленное выполнение КТ или МРТ черепа. В одной трети случаев выявляются единичные или множественные очаги [2-5], в том числе в виде скоплений. Приблизительно в 9 из 10 случаев вокруг очагов наблюдается зона накопления контрастного вещества округлой формы, что также часто сопровождается отеком. Диагностика основывается на клиническом и радиографическом улучшении после эмпирической терапии и положительным IgG на токсоплазму в плазме. Только 3% пациентов серонегативны [5]. Чувствительность ПЦР на токсоплазмоз около 50% [4]. Для лечения традиционно применяют комбинацию пиреметамина, сульфадиазина и фолиевой кислоты, хотя триметоприм-сульфаметоксазол также эффективен [5]. В большом клиническом исследовании токсоплазмоз головного мозга выявлено, что, в среднем, ответ на лечение наблюдается уже в течение 5 дней, к 7 дню у 74% наблюдалось улучшение и к 14 дню у 91%. Отсутствие улучшения на 10-14 дни лечения требует пересмотра диагноза (8). Несмотря на внедрение АРВТ, смертность от ТЭ остается высокой 20-60% в течение года от момента диагностики [7]. Низкие CD4, другие ОИ, возраст старше 45 лет и энцефалопатия являются предикторами плохого исхода.

До введения АРВТ у 5-10% пациентов развивался криптококковый менингит. Это острое жизнеугрожающее заболевание, смертность при котором составляет от 6 до 25 %. Признаки криптококкоза часто незаметны на МРТ, в отличие от токсоплазмоза и

лимфомы головного мозга; отдельные или множественные поражения с масс-эффектом (криптококкомы) выявляются крайне редко. Спинномозговая пункция с манометрией особенно информативна для диагностики КМ [3]. Показатели ликвора не изменены у 30% больных [5]. Клинически для КМ характерно повышение внутричерепного давления, которое наблюдается у более 15% больных [12]. Больные жалуются на головную боль, тошноту, рвоту, нарушения зрения, слуха, сознания. ВЧД трудно поддается лечению, так как нарушена реабсорбция ликвора. Поэтому необходима неоднократная спинномозговая пункция с дренажом ликвора [3]. Для лечения КМ рекомендована внутривенное введение амфотерицина В в комбинации с оральным флуцитозином минимум на 2 нед. С последующим приемом флуконазола на 8 нед [8]. КМ наблюдается у 10-40% больных с синдромом восстановления иммунитета СВИ, причем риск возникновения выше у наивных пациентов и у больных с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ. Смертность от СВИ ассоциированного КМ составляет 33-66% [9]. Лечение его включает АРВТ, противогрибковую терапию курсом кортикостероидов (10).

Неврологические заболевания, вызванные ЦМВ, встречаются редко, но они очень серьезны. ЦМВ может вызывать энцефалит, ретинит, радикуломиелит или мононевриты. ЦМВЭ распространен повсеместно, а ретинит чаще встречается в странах Азии, где каждый третий ВИЧ пациент страдает ЦМВ ретинитом. [12].

При подозрении на ЦМВЭ следует провести МРТ с контрастированием. Поражение оболочек или перивентрикулярные изменения наблюдаются при ЦМВИ, но они не являются специфичными для ЦМВЭ [11]. ПЦР ЦМВ высокочувствительный и специфичный метод для диагностики ЦМВЭ, но он также может быть положительным у больных с ЦМВ радикуломиелитом. Количественное определение ЦМВ применяется для определения тяжести заболевания и мониторинга противовирусного лечения [12]. Нейтрофильный плеоцитоз при отрицательном бактериологическом исследовании говорит об очень большой вероятности ЦМВ инфекции.

Для ЦМВЭ характерно быстро развивающаяся энцефалопатия часто с гипонатриемией. Возможны судороги. Пациенты с экстраокулярными осложнениями часто имели в прошлом или имеют конкурирующий ретинит, предполагающий осмотр глазного дна.

Для введения определенного руководства для лечения ЦМВЭ недостаточно доказательной базы. В данное время применяется комбинация ганцикловира с фоскарнетом до начала АРВТ, имеющая серьезные побочные эффекты. Предпочтительно использование АРВТ с ганцикловиром - препарат выбора, использующийся внутривенно. При развитии дозозависимой лейкопении или резистентности к ганцикловиру используют оральный фоскарнет [12]. Вторичная профилактика ЦМВ рекомендована до достижения стабильного восстановления иммунитета применением АРВТ [12].

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) редкая, но тяжелая оппортунистическая инфекция ЦНС, вызванная реактивацией латентного JC вируса у лиц с иммунодефицитом. 50-90% общей популяции серопозитивны на JC вирус и у 30% вирус выявляется в моче [12]. С внедрением АРВТ частота встречаемости снизилось с 7 случаев на 1000 пациентов в год до 0-7 на 1000. [11].

Первичная JC вирусная инфекция бессимптомная и вирус в латентном состоянии находится в почках, костном мозге и лимфоидной ткани [12]. ДНК JC вируса с разной частотой (11-68%) определяется в мозговой ткани у лиц без ПМЛ [11]. До сих пор неясен

патогенез развития заболевания. В головном мозге JC вирус поражает в основном олигодендроциты и астроциты и, редко мозговые гранулярные клетки и кортикопирамидальные нейроны [13]. ВИЧ-1 может активировать напрямую или явиться кофактором для репликации JC вируса [14].

ПМЛ обычно проявляется многоочаговой демиелинизацией белого вещества и у пациентов часто наблюдаются очаговый неврологический дефицит, развивающийся в течение нескольких недель. Реже дефицит может развиваться остро, что ошибочно принимают за инсульт [11]. Другими, реже встречающимися проявлениями, ассоциированными с JC являются нейронопатии с мозжечковой атаксией (32), JC-вирус энцефалопатия и JC-вирусный менингит [14].

Для диагностики применяется ПЦР спинномозговой жидкости на выявление ДНК JC-вируса. [12].

Главным в лечении ПМЛ является восстановление иммунитета АРВ терапией. Это увеличивает выживаемость с 10% до 50-75% (38,39,40,41). На сегодняшний день не существует противовирусной терапией с доказанным эффектом. Кортикостероиды, назначенные в различных дозировках и разной длительностью, показали положительный эффект для снятия воспаления. Руководство СДС рекомендует использование кортикостероидов для ПМЛ-ассоциированного ВСВИ, только в тех случаях, когда имеются явления воспаления [13].

ВИЧ-инфекция является риском для развития первичной лимфомы ЦНС [11]. С момента введения АРВТ встречаемость среди ЛЖВ значительно снизилось [12] и в настоящее время является редким заболеванием. В период 2001 и 2007 гг в США выявлялось 26 новых случаев первичной лимфомы ЦНС на 100000 ВИЧ позитивных в год, по сравнению 0-38 среди ВИЧ-негативных [1].

Первичную лимфому ЦНС следует дифференцировать от вторичного вовлечения ЦНС при системной лимфоме. Патогенез первичной лимфомы ЦНС при ВИЧ/СПИДе ассоциирован с множественными генетическими повреждениями, включая протоонкогенную активацию (MYC, PIM1, RHOH, известную также как TTF, и PAX5) [12] и моноклональную ЭБВ инфекцию

Для первичной лимфомы ЦНС характерна неспецифическая клиническая картина: вялость, когнитивные нарушения, головная боль и очаговые неврологические симптомы. Возможны проявления лептоменингита. Клетки лимфомы видны в передней камере глаз у 20% пациентов. [13].

МРТ или КТ с контрастированием выявляет многоочаговые поражения расположенные преимущественно супратенториально, распространяющиеся вдоль белого вещества, которые показывают гетерогенное повышение контрастности с гадолинием. Следует провести МСКТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза, ПЭТ сканирование всего тела для исключения системной лимфомы. Золотым стандартом для диагностики первичной лимфомы ЦНС является биопсия головного мозга. Если не противопоказана спинномозговая пункция следует провести ПЦР ДНК ЭБВ в ликворе. Предпочтительно использование количественного определения ДНК ЭБВ [14]. Общие показатели ликвора малоинформативны. Протонно-эмиссионная компьютерная томография с <sup>201</sup>Таллием применяется для дифференциации лимфомы от токсоплазмоза с чувствительностью и специфичностью около 90% [16], которую рекомендуют провести при отрицательном эффекте эмпирической терапии токсоплазмоза.

Кортикостероиды могут изменить картину при биопсии, поэтому следует избегать их назначений при отсутствии угрозы вклинения. Прогноз неблагоприятный, несмотря на лечение [18], средняя продолжительность жизни составляет около 2 мес с момента постановки диагноза [18]. АРВТ является первой линией терапии при ВИЧ ассоциированной лимфоме, лучевая терапия может улучшить выживаемость [19].

Среди оппортунистических инфекций ЦНС вирус простого герпеса встречается редко. В исследованиях, проведенных до и после широкого использования АРВТ, обнаружение ДНК вируса простого герпеса типа 1 или 2 методом ПЦР в СМЖ составило только 2%, [17] в то время как обнаружение ЦМВ составила 74% у взрослых с ВИЧ-инфекцией и неврологическими симптомами [20]. Опубликованы данные о коинфекции ВПГ и ЭБВ инфекции [21].

Некротический энцефалит, который часто поражает теменные и лобные области, наблюдается у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Энцефалит со смертельным исходом может иметь место даже при отсутствии острого воспалительного ответа. Кожные герпетические поражения не являются предиктором поражения ЦНС вирусом простого герпеса.

Клинические проявления со стороны ЦНС на фоне ВИЧ инфекции разнообразны и включают в себя повышение температуры, головную боль, ригидность, рвоту, дезориентацию, потерю памяти, нарушение речи, депрессию, спутанность сознания, изменение личности, судороги, зрительные галлюцинации и светобоязнь [21]. Вирус простого герпеса 1 типа, как правило, вызывает энцефалопатию, развивающуюся подостро в течение нескольких недель. Вирус простого герпеса типа 2 вызывает диффузный менингоэнцефалит, рецидивирующего характера.

Для диагностики применяют ПЦР ДНК вируса простого герпеса в СМЖ, которая обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (99,6%) [20] Ложно-отрицательные результаты возможны при тестировании образцов, полученных менее чем за 72 часа после появления симптомов [21]. На МРТ в большинстве случаев выявляются гиперинтенсивность на T2 изображении височной области [20], но повреждения могут также включать ствол мозговых структуры, мозжечок, промежуточный мозг и перивентрикулярные зоны.

Препаратом выбора в лечение является ацикловир, суточная доза которого составляет 30 мг / кг ежедневно внутривенно в течение 14-21 дней. Несмотря на проводимое лечение, возможно прогрессирование заболевания, особенно, если число лимфоцитов CD4-клеток низкие. Описаны некоторая эффективность Ганцикловира и фоскарнета (21 )

**Выводы.** Несмотря на снижение частоты, ОИ ЦНС продолжают оказывать разрушительное воздействие на ВИЧ-позитивных людей, особенно тех, у которых диагноз ВИЧ не определен или лечение ВИЧ-инфекции является неадекватным. Смертность, рецидивы и остаточные неврологические дефициты после перенесенной болезни зачастую высоки, даже при соответствующем лечении. Для некоторых расстройств, таких как ПМЛ, первичная лимфома ЦНС, мультирезистентная форма туберкулеза не доступны эффективные методы лечения, что подчеркивает настоятельную необходимость профилактики и раннего выявления ВИЧ-инфекции и связанных с ней оппортунистических инфекций ЦНС. Раннее начало АРВТ и соблюдение приверженности может спасти жизнь, и они являются основными факторами в сокращении заболеваемости ЦНС оппортунистическими инфекциями.

В целом, бремя ОИ ЦНС у лиц с ВИЧ значительно снизилось, что явилось результатом широкого и успешного применения АРВТ. Тем не менее, у пациентов с невыявленной вовремя ВИЧ-инфекцией из-за стигмы, недостаточной диагностики, плохого доступа к медицинской помощи и АРВТ остается риск развития оппортунистических инфекций ЦНС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. *Eur J Neurol*2011; 18:527–34.
2. Mayor AM, Fernandez Santos DM, Dworkin MS, et al. Toxoplasmic encephalitis in an AIDS cohort at Puerto Rico before and after highly active antiretroviral therapy (HAART). *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84:838–41.
3. Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS*2009; 23:701–06
4. Chen YY, Lai CH. Nationwide population-based epidemiologic study of cryptococcal meningitis in taiwan. *Neuroepidemiology*2011; 36:79–84.
5. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*2010; 50:291–322.
6. Boulware DR, Meya DB, Bergemann TL, et al. Clinical features and serum biomarkers in HIV immune reconstitution inflammatory syndrome after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *PLoS Med*2010; 7:e1000384
7. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*2009; 58:1–207.
8. Pathai S, Gilbert C, Weiss HA, et al. Differing spectrum of HIV-associated ophthalmic disease among patients starting antiretroviral therapy in India and South Africa. *Trop Med Int Health* 2010; 16:356–59
9. Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, Pruthi S. Neuroimaging of pediatric central nervous system cytomegalovirus infection. *Radiographics*2010; 30:1779–96.
10. Gaeta A, Verzaro S, Cristina LM, et al. Diagnosis of neurological herpesvirus infections: real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. *New Microbiol*2009; 32:333–40.
11. Pirskanen-Matell R, Grutzmeier S, Nennesmo I, et al. Impairment of short-term memory and Korsakoff syndrome are common in AIDS patients with cytomegalovirus encephalitis. *Eur J Neurol*2009; 16:48–53
12. Holbrook JT, Colvin R, van Natta ML, et al. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*2011; 152:628–37.e1
13. Delbue S, Branchetti E, Boldorini R, et al. Presence and expression of JCV early gene large T antigen in the brains of immunocompromised and immunocompetent individuals. *J Med Virol*2008; 80:2147–52.
14. Wuthrich C, Dang X, Westmoreland S, et al. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Ann Neurol*2009; 65:742–48.

15. Tan CS, Koralnik JJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*2010; 9:425–37.
16. Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One*2011; 6:e20967.
17. Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, et al. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2009; 73:1551–58.
18. Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2010; 67:291–97.
19. Deckert M, Engert A, Bruck W, et al. Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia*2011; 25:1797–807.
20. Corcoran C, Rebe K, van der Plas H, et al. The predictive value of cerebrospinal fluid Epstein-Barr viral load as a marker of primary central nervous system lymphoma in HIV-infected persons. *J Clin Virol*2008; 42:433–36.
21. Kreisl TN, Panageas KS, Elkin EB, et al. Treatment patterns and prognosis in patients with human immunodeficiency virus and primary central system lymphoma. *Leuk Lymphoma*2008; 49:1710–16.

## РЕЗЮМЕ

### **ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Продолжительность жизни людей, инфицированных ВИЧ, улучшилось с внедрением антиретровирусной терапии, но неврологические симптомы, обусловленные патологическими состояниями, становятся все более и более заметными. Несмотря на успехи в антиретровирусной терапии, оппортунистические инфекции ЦНС остаются серьезным бременем во всем мире. Большинство оппортунистических инфекций могут быть выявлены сочетанием характерных клинических и рентгенологических признаков и поддаются лечению. Но в диагностике и лечении ВИЧ-ассоциированных оппортунистических инфекций остаются некоторые важные нерешенные проблемы.

## ХУЛОСА

### **МАРКАЗИЙ НЕРВ ТИЗИМИНИ ОПОРТУНИСТИК ИНФЕКЦИЯЛАРИ**

ОИВ билан касалланган беморларни умри антиретровирус терапия жорий этиш билан яхшиланади, лекин неврологик аломатлар патологик холатлар билан боғлиқ бўлиб намоён бўлади. Айниқса, марказий нерв тизимини оппортунистик инфекциялари (ОИ) дунё бўйлаб жиддий муаммо бўлиб келмоқда. ОИ ни даволаш характерли клиник ва рентгенологик хусусиятлари комбинацияси орқали амалга оширилади. Аммо ОИВ боғлиқ ОИ диагностикаси ва даволашида кўплаб муаммолар мавжуд.

## SUMMARY

### **OPPORTUNISTIC INFECTION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

Survival in people infected with HIV has improved because of an increasingly powerful array of antiretroviral treatments, but neurological symptoms due to comorbid conditions are increasingly salient. Despite the advances in antiretroviral therapy, CNS opportunistic infections

remain a serious burden worldwide. Most opportunistic infections can be recognised by a combination of characteristic clinical and radiological features and are treatable, but some important challenges remain in the diagnosis and management of HIV-associated opportunistic infections.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАНДАРТНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЗ СИНДРОМА ВРОЖДЕННОЙ КРАСНУХИ КАК ИНСТРУМЕНТ РЕТРОСПЕКТИВНОГО НАДЗОРА**

**Кораев Б.Б.**

**Научно-исследовательский институт вирусологии, г.Ташкент**

**Ключевые слова:** синдром врожденной краснухи, ретроспективный анализ, антитела.

**Актуальность.** В 1995-1996 годах руководство Комитета по эпидемиологии и эпидемиологическим исследованиям при Всемирной программе вакцин и иммунизации ВОЗ (сейчас Департамент вакцин и других биологических продуктов) финансировало программу обзора синдрома врожденной краснухи (СВК) и использования краснушной вакцины. Этот обзор показал, что примерно 50 развивающихся стран провели серьезные исследования по изучению бремени врожденной краснухи, а другие страны запросили оказать поддержку в проведении аналогичных исследований [2].

К середине 1996 года, 78 стран (22% от всего числа развивающихся стран) внедрили краснушную вакцину в национальные календари прививок, однако не все эти страны внедрили систему надзора за СВК и краснухой [5]. На данный момент к проблеме краснухи уделяется более пристальное внимание, об этом говорит принятый ВОЗ Стратегический план Европейского региона: Элиминация кори и краснухи и предупреждение врожденной краснушной инфекции [1].

Начиная с 90-х годов прошлого столетия, интерес к иммунизационным программам против кори значительно разросся. К 1999 году, 113 стран мира установили цель элиминации кори, а также была организована всемирная сеть диагностических лабораторий. Многие страны, вовлеченные в программу элиминации кори также стали задумываться о внедрении вакцинации против краснухи в свой календарь прививок, и установление в качестве дополнительной цели элиминацию краснухи. Англо-говорящие страны Карибского региона первыми выполнили эту задачу [4].

Надзор за врожденной краснухой требует наличие всесторонней, всеобъемлющей и полной системы обнаружения подозрительных случаев СВК у детей на различных звеньях здравоохранения [3]. Подозрительный случай должен быть обследован путем полного клинического и лабораторного обследования. Многие развитые страны уже внедрили систему надзора за СВК в свои программы надзора за заболеваниями новорожденных [6, 7]. Однако в развивающихся странах СВК чаще всего не регистрируется. Это является следствием недостаточности лабораторного тестирования и/или несовершенством системы надзора за СВК. Синдром врожденной краснухи включает в себя множество симптомов и заболеваний, которые являются отдельными заболеваниями.

Лабораторная диагностика СВК имеет свои отличия от других инфекционных болезней. В основном диагностика основывается на серологических исследованиях. При рождении сыворотка ребенка содержит специфические антитела IgG против краснухи полученные от матери, и специфические IgG и IgM синтезированные самим плодом. Материнские антитела могут быть обнаружены в норме, если мать была иммунизирована против краснухи. Следовательно, IgG не могут быть использованы для постановки диагноза. Однако, IgM являются диагностическим критерием для постановки диагноза СВК. У детей в различном возрасте отмечается различная выявляемость данных антител, так в возрасте от 0 до 5 месяцев вероятность обнаружения антител составляет 100%, в возрасте от 6 до 12 месяцев - 60%, от 12 до 18 месяцев - 40%, старше 18 месяцев данный показатель приближается к нулю [Chantler S. et al, 1982].

Узбекистан включился в программу глобальной элиминации краснухи, и первыми шагами стало проведение двух масштабных вакцинальных программ против кори и краснухи взрослого населения республики (10-29 лет) в конце 2006 года в Ташкенте и в 2007 году на всей остальной территории республики. Система надзора за СВК у нас в республике существует уже давно, но за последние 10 лет не было зарегистрировано ни одного случая СВК, хотя ежегодно отмечаются случаи краснухи. Это объясняется отсутствием системы раннего выявления и классификации СВК, и отсутствие обязательного лабораторного тестирования.

Нами было установлено в предыдущих исследованиях, что за последние 5 лет было зарегистрировано свыше 600 подозрительных случаев СВК по городу Ташкенту, и свыше 160 только за 2007 год. Эта цифра их года в год растет. Нами было проведено исследование для установления роли краснушной инфекции в развитии патологии новорожденных.

#### **Цель исследования.**

Путем ретроспективного анализа определить долю врожденных патологий новорожденных обусловленных лабораторно подтвержденной краснушной инфекцией у детей, родившихся с различными врожденными пороками в городе Ташкенте за 2007 год.

#### **Материалы и методы.**

Материалом исследования служили данные из историй родов, амбулаторных карт и историй болезни о родах 11 родильных домов и 2 перинатальных центра города Ташкента за предвакцинальный период с сентября 2006 года по сентябрь 2007 года. Для проведения лабораторных исследований была собрана сыворотка крови у подозрительных случаев. Для выявления антител класса М к вирусу краснухи использован иммуноферментный анализ тест системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Классификация случаев синдрома врожденной краснухи проводилась в соответствии с Руководством ВОЗ по контролю за краснухой и синдромом врожденной краснухи [3]. Которое в качестве подозрительного случая подразумевает наличие любого симптома из группы А или В, в качестве клинически подтвержденного - наличие двух симптомов из группы А, или одного из группы А и одного из группы В. Группа А симптомов включает следующее: катаракта, врожденная глаукома, врожденное заболевание сердца, снижение (потеря) слуха, пигментарная ретинопатия; группа В: гемморагическая сыпь, спленомегалия, микроцефалия, врожденное слабоумие,

менингоэнцефалит, остеомалация, остеопароз, желтуха появляющаяся в течении 24 часов после родов.

### **Результаты исследования.**

По результатам ретроспективного исследования данных из медицинских записей, в соответствии с руководством ВОЗ согласно определению подозрительного случая за исследуемый период было выявлено 167 случаев, что составляет 5,5 случаев на 1000 новорожденных. Из них 14 (8,3%) случаев соответствуют определению клинически подтвержденного случая.

Среди всех случаев симптомы из группы А (группа больших симптомов) отмечались у 105 случаев (62,8%). Из них, поражение сердца отмечалось у 98 (58,6%) случаев, поражение органа зрения у 6 (3,6%) случаев, поражение слуха у 1 (0,6%) случая.

Среди всех случаев симптомы из группы В (группа малых симптомов) отмечались у 75 случаев (44,9%). Из них, наиболее распространённым отмечалась желтуха появляющаяся в течении первых 24 часов - 60 (35,9%) случаев, симптомы поражения ЦНС - 12 (7,2%) случаев, слабоумие - в 3 (1,8%) случаях, геморрагическая сыпь - 3 (1,8%) случая, спленомегалия - 2 (1,2%) случая.

Среди клинически подтвержденных случаев наиболее частым оказалось сочетание симптомов поражения сердца и желтуха первых 24 часов жизни - 8 (57,1%) случаев, далее следуют сочетания поражения сердца и симптомы поражения ЦНС - 4 (28,6%) случая. В одном случае (7,1%) отмечалось сочетание нарушения органов зрения, также в одном случае отмечалось сочетание поражения органов слуха и желтуха первых 24 часов.

Из 133 подозрительных случаев обследованных на наличие маркеров IgM против вируса краснухи, положительный результат имели 8 случаев. 3 случая были в возрасте до 5 месяцев включительно, что составляет 5,1% от числа обследованных данной возрастной группы. 4 случая отмечены в возрастной группе 6-12 месяцев, что составляет 5,2%. Возрастную группу старше 12 месяцев составили всего 6 детей, 1 (16,6%) ребенок имел положительный результат в отношении антител к вирусу краснухи (рис.1).

При рассмотрении связи между классификацией стандартных случаев (подозрительный и клинически подтвержденный) и результатами тестирования на антитела, мы установили, что среди всех лабораторно подтвержденных случаев ни один случай не был классифицирован как клинически подтвержденный. У 7-ми лабораторно подтвержденных случаев из 8 отмечалось врожденное заболевание сердца. И одного ребенка отмечалась желтуха впервые 24 часа жизни.

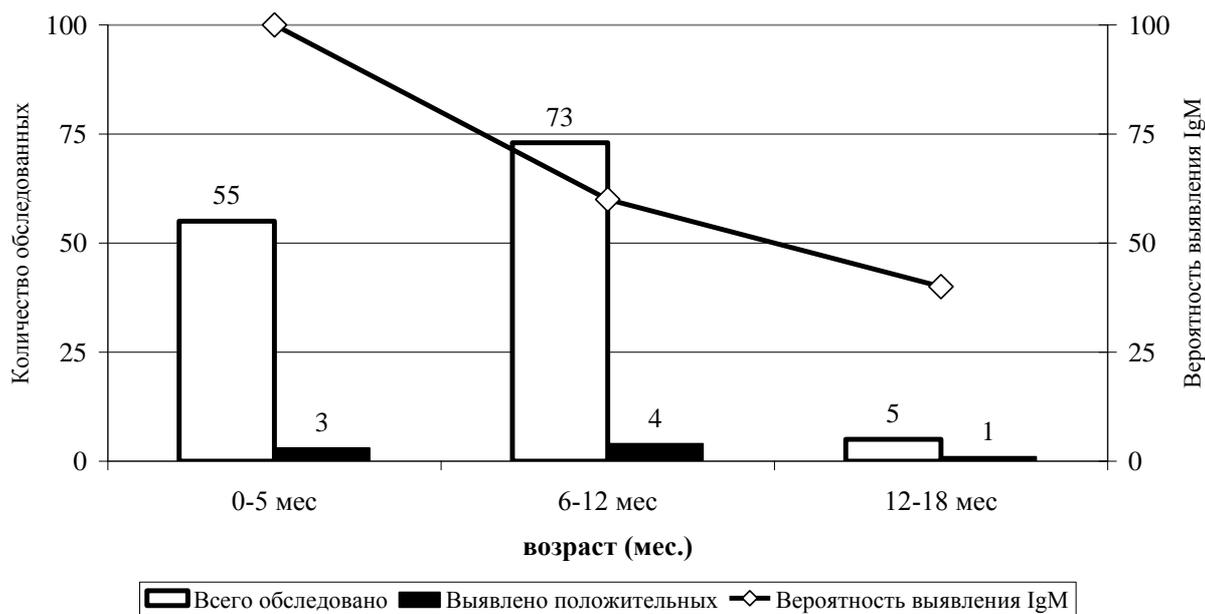
Из эпидемиологических факторов, был выявлен только один случай связанный вероятностью заражения матери краснухой во время беременности - выезд в неблагополучные регионы, где наблюдалась в тот момент вспышка краснухи. Данные о наличии контакта с больным человеком, наличие температуры во время беременности, высыпаниях и др. отсутствовали или были не доступны.

### **Обсуждение**

При использовании стандартного определения случая при любом заболевании (включая и краснуху) для выявления всех возможных случаев используют наиболее чувствительный уровень (подозрительный случай), но при этом в число выявленных могут быть включены случаи, не связанные с данным заболеванием (сказывается низкая специфичность). Далее, для исключения неспецифичных случаев, используют более специфичные определения: вероятностный (в нашем случае клинически подтвержденный)

и подтвержденный (чаще всего лабораторно). Симптоматика синдрома врожденной краснухи позволяет использовать стандартное определение случая для выявления подозрительных случаев, но использование только врачебного обследования не позволяет применить более специфичное определение случая - клинически подтвержденный. Об этом говорит то, что среди всех клинически подтвержденных случаев не было получено положительного результата на антитела.

**Рис. 1. Подтверждение случая СВК в различных возрастных группах детей г. Ташкента**



Среди структуры клинических симптомов, выявленных в ходе ретроспективного исследования, преобладали симптомы из группы А (группа больших симптомов), в частности почти в 60% встречалось врожденное заболевание сердца. Симптомы группы В (группа малых симптомов) встречались реже, но незначительно - 45%. Из данной группы симптомов наиболее часто (60%) отмечалась желтуха в первые 24 часа. Именно эти преобладающие симптомы отмечались у лабораторно подтвержденных случаев - у 7 заболевание сердца, у 1 - желтуха.

Использование указанных возрастных групп обусловлено тем, что вероятность выявления антител изменяется со временем в обратную сторону. Так до 5 месяцев вероятность выявить антитела составляет 100% [Chantler S. et al, 1982], следовательно, на основании полученных результатов можем предположить, что в структуре врожденных патологий на долю краснухи приходится не менее 5%. Однако с полной уверенностью о роли краснухи на основании полученных результатов мы не можем судить, т.к. имеют влияние два основных смешивающих фактора: состояние иммунной системы ребенка влияющей на выработку антител и скорость их исчезновения; и вероятность заражения краснухой после рождения. Эти два фактора способны изменить наши данные как в одну сторону, так и в другую. Использование лабораторного тестирования в качестве надзора

за ролью краснухи в структуре врожденных патологий возможно только при активном надзоре и проведения тестирования в первые дни, а лучше часы после рождения.

### **Вывод.**

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод, что использование стандартного определения синдрома врожденной краснухи предложенное ВОЗ в эпидемиологической практике возможно, но не в полной мере. На наш взгляд возможно использование определение подозрительного случая с обязательным лабораторным подтверждением. При этом в поле зрения практических врачей при подозрении на СВК должны попадать как серьезные заболевания (поражения сердца, органов зрения и слуха), так и симптомы не вызывающих особое беспокойство у врачей (особенно желтуха первых 24 часов).

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Элиминация кори и краснухи и предупреждение врожденной краснушной инфекции: Стратегический план Европейского региона ВОЗ 2005 - 2010 гг. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. -2005.-С.37.
2. Cutts F.T., et al. /Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 1: burden of disease from CRS. // Bulletin of the World Health Organization, 1997. - Vol. 75 -P. 55-68.
3. Cuttis T.F., et al. /Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella. //1999, Geneva: World Health Organization. 44.
4. Plotkin S., Katz M., Cordero J.F./ The eradication of rubella//JAMA, 1999. - Vol. 289(6) -P. 561-562.
5. Robertson S.E., et al. / Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: vaccination against rubella. // Bulletin of the World Health Organization, 1997. - Vol. 75 - P. 69-80.
6. Robertson S.E., Featherstone D.A., Gacic-Dobo M. et al. Rubella and congenital rubella syndrome: global update // Rev Panam Salud Publica. – 2003. – Vol. 14.-№5.-P.306-315.
7. Tookey P.A., Peckham S. / Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971-96. // British Medical Journal, 1999. – Vol. 318 - P. 769-770.

### **РЕЗЮМЕ**

Путем ретроспективного анализа определяли долю врожденных патологий новорожденных обусловленных лабораторно подтвержденной краснушной инфекции у детей, родившихся с различными врожденными пороками в городе Ташкенте за 2007 год.

Были исследованы данные из историй родов, амбулаторных карт и историй болезни за период с сентября 2006 года по сентябрь 2007 года. Для проведения лабораторных исследований была собрана сыворотка крови у подозрительных случаев. Для выявления антител класса М к вирусу краснухи использован иммуноферментный анализ.

Использование стандартного определения синдрома врожденной краснухи предложенное ВОЗ в эпидемиологической практике возможно, но не в полной мере. На наш взгляд возможно использование определение подозрительного случая с обязательным лабораторным подтверждением.

## SUMMARY

The part of rubella pathology of infants stipulated by laboratory confirmed rubella infection in children which was born with different rubella defects in Tashkent during 2007 was determined by the way of retrospective analysis. There were explored data from birth histories, clinic karts and diseases histories over a period from September 2006 to September 2007. For the carrying out of laboratory investigations there were gather blood serum of suspect occurrences. The immune ferment analyze used for identification of M class antibodies to rubella virus. The using of standard definition of congenital rubella syndrome proposed by WHO is possible in epidemiology practice, but not in full. In our opinion it is possible to use determination of suspect occurrences with compulsory laboratory confirming.

## ХУЛОСА

Тошкент шаҳрида 2007 йили турли туғма нуқсонлар билан туғилган болаларда қизилча инфекцияси лаборатор тасдиқланиши билан боғлиқ чақалоқларнинг туғма патологиялар улуши ретроспектив таҳлил ёрдамида аниқланди. 2006 йил сентябр ойдан 2007 йил сентябр оyi давр оралиғида туғруқ тарихи, амбулатор карталар ва касаллик тарихи маълумотлари ўрганилди. Шубҳали ҳодисалар кузатилганда лаборатор текширувлар учун қон зардоби йиғилди. Қизилча вирусига М туркумли антитаналарни аниқлаш учун иммунофермент усули қўлланилди. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти томонидан тавсия этилган туғма қизилча синдромига стандарт аниқлаш ҳолатини эпидемиологик амалиётда қўллаш мумкин, лекин тўлиқ равишда эмас. Бизнинг назаримизча, шубҳали ҳодисани аниқлашдан фойдаланиш мумкин, лекин албатта лаборатор тасдиқлаш зарурдир.

## ТРИАНГУЛЯЦИЯ ДАННЫХ, КАК МЕТОД ОБЪЕДИНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Курбанов Б.Ж., Абдурахимова З.К., Шамсиева У.А.

Республиканский ЦГСЭН,

Республиканский центр по борьбе со СПИДом МЗ РУз

**Ключевые слова:** ВИЧ инфекция, ПИН, ЛПИУВ, КД, ДК, ДЭН, выявляемость, ЛЖВ, ИППП.

Считается общепризнанным, что ВИЧ-инфекция является одним из опаснейших инфекционных заболеваний человека. Данная инфекция остается одной из актуальных проблем для практического здравоохранения и медицинской науки во всех странах мира без исключения. ВИЧ инфекция - значительно увеличивая расходы национальных бюджетов, приводит к возникновению бюджетного дефицита и оказывает негативное влияние на темпы экономического роста [2,4,5,6,8]. ВИЧ-инфекция является социальным заболеванием и вопросы эпидемиологического надзора, профилактики и лечебно-диагностических мероприятий предусматривают многопрофильный подход. Эпидемия ВИЧ-инфекции охватила весь Земной шар и давно превратилась в пандемию. По оценкам ВОЗ и ЮНЭЙДС на 1 января 2015 года в мире количество ВИЧ инфицированных составляет 35.3 млн. человек [1,3,12,13,14].

Распространенность ВИЧ среди ПИН во многих странах Содружества Независимых Государств (СНГ) обуславливает рост эпидемии ВИЧ-инфекции среди населения. В ряде стран, (Эстония, Латвия, Белоруссия, Украина, Таджикистан, Кыргызстан, Армения, Азербайджан), распространенность ВИЧ-инфекции среди этой группы значительно превышает 5%. По данным ЮНЭЙДС в регионе Восточная Европа и Центральная Азия, динамика выявления новых случаев среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) остается без изменений: среди вновь выявленных случаев ВИЧ, 16% относятся к группе ПИН. Обращает на себя внимание, высокий показатель поздней диагностики среди ПИН. В ряде стран Восточной Европы и Центральной Азии диагноз ВИЧ у ПИН устанавливается в более чем 60% случаев при снижении показателей СД4 меньше 200 кл/мкл[16].

Особое внимание следует уделять ПИН с большим стажем употребления наркотиков, в связи с тем, что длительный стаж употребления внутривенных наркотиков, способствует притуплению чувства самосохранения и снижению самооценки, что в свою очередь приводит к укоренению опасных практик при приеме наркотиков и во время половых контактов. ПИН являются наиболее значимой группой, в отношении эпидемии ВИЧ, так как в этой группе могут находиться также женщины ПИН, оказывающие интимные услуги за вознаграждение. Распространенность ВИЧ инфекции среди лиц, предоставляющих интимные услуги за вознаграждение (ЛПИУВ) в частности, женщин составляет по разным оценкам от 3,1 до 14,0%. Более 80,0% ЛПИУВ имеют инфекции, передаваемые половым путем, 22,0% подвергаются насилию и более 30,0% не используют индивидуальные средства защиты при половом контакте с коммерческим партнером [2,4,8,9,12]. Учитывая то, что женщины, в силу анатомо-физиологических особенностей являются наиболее уязвимой группой в заражении ВИЧ инфекцией [3,7,9,15], можно предположить, что группа ЛПИУВ является значительным проводником в передаче ВИЧ-инфекции в основную популяцию.

Исследования по изучению эпидемиологической ситуации среди уязвимых групп населения (УГН) многообразны, однако вопросы свода данных в единую статистику и качественного анализа и интерпретации этих данных являются актуальными. Сбор статистических данных, касающихся ситуации по ВИЧ-инфекции осуществляется разными организациями. При этом используются различные методы исследований, различные подходы для анализа данных и неоднозначная трактовка показателей. В связи с этим, обеспечение достоверности результатов исследований при сборе, анализе и интерпретации данных представляет некоторые трудности. Необходима методика, позволяющая объединить и обеспечить достоверность результатов на основе анализа и сопоставления имеющихся данных в этой области.

**Цель исследования.** Описание тенденции развития эпидемии ВИЧ-инфекции среди УГН в Республике и оценка эффективности профилактических программ, направленных на снижение передачи ВИЧ в зависимости от ситуации в регионах страны за 2008-2013 гг.

**Материалы и методы исследования.** В 2014 году проведено исследование по сопоставлению и анализу результатов рутинных и специальных эпидемиологических исследований, проводимых в республике методом триангуляции данных. Исследование проводилось по инициативе Республиканского центра по борьбе со СПИДом и Объединенной программы ООН по СПИДу ЮНЭЙДС. За основу исследования взяты данные рутинного эпидемиологического надзора различных секторов здравоохранения

(наркологическая, дерматовенерологическая, фтизиатрическая службы и сектор СПИДа) и результаты исследований в рамках дозорного эпидемиологического надзора (ДЭН) за последние 5 лет. Для анализа ситуации были проведены анализ и оценка поведенческих и серологических показателей групп повышенного риска заражения ВИЧ-инфекцией. Данные рутинного эпидемиологического надзора были взяты из статистических показателей республиканского уровня. Выборка по ДЭН была основана на методике RDSAT Которая затем экстраполирована на Республику.

**Результаты исследования.** Население страны на 01.01.2015 г. составляет 30,8 млн. человек, 69% из которого проживает в сельской местности и 31% в городах. В структуре населения 48% - мужчин, 52% - женщин, дети до 18 лет - 34%.

Как и в других странах СНГ, эпидемия в Узбекистане началась с 1987 года. До 2000 года эпидемию можно было расценивать, как начальную. С 2000 года зарегистрирован резкий рост эпидемии среди ПИН. По данным государственных источников, число ПИН среди вновь выявленных лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) возросло в 2 раза за 5 лет. До сегодняшнего дня ПИН являются основной группой, в которой распространенность ВИЧ остается наиболее высокой. За последние пять лет число зарегистрированных лиц, живущих с ВИЧ, возросло на 80%. На сегодняшний день общее количество зарегистрированных ЛЖВ составляет 30315 и составляет 13,8 на 100 000 населения.

Начиная с 2000 года, ведущим путем заражения ВИЧ-инфекцией являлся – парентеральный путь(в основном за счет ПИН). В последние годы рост полового пути передачи инфекции почти уравнивал значение полового и парентерального путей передачи ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан. При росте случаев ВИЧ-инфекции среди мужчин, количество случаев ВИЧ среди женщин растет. При этом среди мужчин преобладает парентеральный путь передачи за счет группы ПИН, а среди женщин – половой, что, в том числе, иллюстрирует неблагоприятную ситуацию среди ЛПИУВ.

Основным источником данных для анализа методом триангуляции явился ДЭН. Данные ДЭН отражали уровень знаний лиц, относящихся к группе высокого риска заражения, показатели рискованного поведения и результаты серологических анализов на ВИЧ, ВГС и сифилис. Дополнительно имелись данные об оценке предоставляемых услуг самих представителей уязвимых групп населения. Наиболее уязвимыми в отношении заражения ВИЧ-инфекции остаются группы ПИН, ЛПИУВ и МСМ, так как эпидемия ВИЧ в Узбекистане сконцентрирована среди этих групп. На протяжении ряда раундов ДЭН распространенность ВИЧ среди ПИН значительно превышает 5% и в 2013 году составила 7,3%. Распространенность среди ЛПИУВ составила – 2,1%, среди МСМ – 3,3%. Наблюдается значительная доля ПИН из числа вновь зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции, а также в общей популяции ЛЖВ. Так, среди официально зарегистрированных людей, живущих с ВИЧ, доля ПИН на 01.01.2015 г. составляет 18,3%.

Учитывая оценочные данные по этим группам (оценочное количество ПИН в стране составляет 48 000, оценочное число ЛПИУВ – 21 000), можно предположить, что имеется реальный риск перехода эпидемии в основную популяцию. На настоящий момент об оценочном количестве МСМ в стране нет данных, в связи с закрытостью этой группы. ДЭН среди МСМ был проведен только в городе Ташкенте, и выборка составляла 150 респондентов[10,11].

Результаты исследования показали, что ситуация среди УГН остается неблагополучной. В частности распространенность среди ПИН на протяжении 5 лет не удается снизить менее уровня 7%.

Результаты анализа показали, что наряду с ростом числа ПИН старше 25 лет, наблюдается увеличение количества ПИН с большим стажем употребления наркотиков. На фоне относительного снижения опасных инъекционных практик, увеличивается доля отдельных опасных поведенческих практик среди ПИН. Например, во всех областях республики наблюдается применение хотя бы одной опасной практики, особенно у ПИН с высоким стажем употребления наркотиков. У ПИН со стажем употребления наркотиков до 1 года, несмотря на снижение среди них инъекционных опасных практик, наблюдается рост распространенности ВИЧ.

В тоже время остается низким охват тестированием на ВИЧ среди ПИН: В общем количестве тестов на ВИЧ, проведенных среди ПИН доля женщин ПИН, участвовавших в ДЭН, остается низкой: в двух последних раундах ДЭН участвовало лишь около 10% женщин. Возможно этим объясняется снижение числа женщин с 7,4% до 4,9% в популяции ПИН, представленные официальной статистикой (наркологическая служба).

На региональном уровне распределение числа ПИН неравномерно и наблюдается явный рост их числа в некоторых регионах [10,11]. Обращает на себя внимание рост женщин ПИН в Ташкентской, Сурхандарьинской, Ферганской областях и г. Ташкенте [10,11], что несколько отличается от ситуации на общенациональном уровне, но подтверждает значимость женщин ПИН в распространении ВИЧ.

Серьезным препятствием к охвату профилактическими программами является нежелание ПИН входить в контакт с медицинскими работниками на всех уровнях. При ежегодном снижении числа ПИН, зарегистрированных в государственных наркологических службах, сами ПИН признают, что стараются уклониться от услуг наркологических диспансеров. Так, лишь треть ПИН, участвовавших в ДЭН, указывали на то, что состоят на «Д» учете в наркологическом диспансере. На региональном уровне этот показатель имеет широкий диапазон вариаций: в Бухарской, Кашкадарьинской, Навоинской, Сырдарьинской, Ферганской, Хорезмской областях и г. Ташкенте наблюдался рост лиц, состоявших на «Д» учете в наркологическом диспансере. В остальных областях в динамике наблюдается снижение лиц, привлеченных к официальным поставщикам услуг. Наряду с этим, официальная статистика подтверждает рост, состоящих на учете в Бухарской, Навоинской, Сырдарьинской областях и г. Ташкенте и снижение в остальных областях (наркологическая служба). С одной стороны это может отражать роль государственных наркологических служб, с другой стороны – показывает недостаточный доступ к государственным профилактическим и реабилитационным программам.

Ситуация среди ПИН показывает с одной стороны, что число ПИН на национальном уровне снижается и число общих опасных практик уменьшается, и это на первый взгляд показывает относительное благополучие в этой группе (по данным наркологической службы). С другой стороны, рост числа ПИН старше 25 лет и со стажем более 3-5 лет, рост женщин ПИН в общей популяции и рост ВИЧ позитивных ПИН в ряде регионов, диктует необходимость усиления профилактических мероприятий среди них. Кроме того, длительный стаж употребления наркотиков внутривенно, способствует нивелированию

чувства самосохранения и снижению самооценки, а сформировавшиеся привычки опасных практик становятся достаточно сильными мотивирующими факторами [10,11].

В Узбекистане для предоставления услуг группе ПИН внедрена программа снижения вреда. Услуги по программе предоставляются сотрудниками Кабинетов доверия посредством аутрич работников и волонтеров. График и порядок работы, дислокация КД разработаны с максимальным учетом потребностей потенциальных клиентов КД. По результатам ДЭН, доступ ПИН к услугам КД достаточно высок; во время оказания услуг группе ПИН, соблюдаются минимальные стандарты и условия предоставления профилактических услуг. В результате этого, уровень базовых знаний по ВИЧ и знания о том, где можно пройти тестирование увеличиваются в динамике к 2013 году. Однако, увеличивается число ПИН, отказывающихся от тестирования по причине недостаточного понимания значения раннего тестирования за счет ПИН с большим стажем употребления наркотиков. В то же время наблюдается рост числа клиентов кабинетов доверия и уровень распространенности ВГС и ВИЧ среди ПИН, не посещающих кабинеты доверия, выше, чем у ПИН, являющихся клиентами КД. Следовательно, наряду с проблемой стимулирования к тестированию наибольшее значение принимает привлечение ПИН к услугам КД (данные ДЭН и рутинного эпиднадзора).

Распространенность среди ЛПИУВ в течение 6 лет не снижается уровня 2%. Большинство ЛПИУВ с положительным ВИЧ статусом, составляют лица старше 25 лет. Сохраняется опасность распространения ВИЧ-инфекции из данной популяции на общее население, что связано с высоким уровнем применения опасных практик. При достаточно высоких базовых знаниях по ВИЧ-инфекции (пути передачи, способы профилактики), отмечается достаточно низкий уровень использования презервативов при половом контакте с коммерческими партнерами, особенно в группах со стажем до 1 года и более 10 лет и этот показатель в динамике снижается у ЛПИУВ со стажем более 5 лет [10,11]. Как и в группе ПИН, наибольшие проблемы возникают у ЛПИУВ со стажем более 5 лет. Если в общей популяции ЛПИУВ около 45% имели симптомы ИППП, среди группы ЛПИУВ со стажем более 5 лет этот показатель составляет более 50% и не снижается в динамике. При этом, около 50% ЛПИУВ, имеющих симптомы ИППП или положительный ВИЧ-статус, не используют презервативы с коммерческими партнерами [10,11].

Роль косвенных факторов, повышающих риск заражения значительна: по данным ДЭН 28% ЛПИУВ принимают алкоголь 2-3 раза в неделю, и этот показатель не изменяется в течение трех раундов ДЭН. В то же время, 3% ЛПИУВ когда-либо употребляли наркотики инъекционным путем, более 1% - в течение последнего года, около 2% - имели половой контакт с ПИН.

Вышеуказанные факторы риска в значительной степени влияют на ситуацию по ВИЧ среди ЛПИУВ и способствуют распространению ВИЧ и других инфекций, передаваемых половым путем, как среди самих ЛПИУВ, так и их клиентов. Так, число ВИЧ позитивных лиц среди группы ЛПИУВ со стажем более 5 лет превышает 3,5% и является несколько выше, чем национальный уровень. На фоне снижения показателей распространенности сифилиса, имеется значительное развитие симптоматики ИППП среди ЛПИУВ.

Сопоставление этих данных с общереспубликанскими данными, отражающими рост полового пути передачи ВИЧ среди женщин, дает основания предполагать, что следует принимать решительные меры по сдерживанию эпидемии в этой группе.

Как и в группе ПИН наблюдается низкий уровень тестирования ЛПИУВ в течение последних 5 лет: общее число тестированных не превышает 32%. При этом, большинство ЛПИУВ мотивируют отказ от тестирования нежеланием и опасением изменения отношения окружающих в случае установления ВИЧ-статуса. В особенности такая тенденция явно прослеживается у ЛПИУВ с большим стажем.

В республике с 2009 года организована система предоставления услуг для ЛПИУВ через дружественные кабинеты (ДК). Для предоставления услуг на местном уровне привлекаются аутрич работники и волонтеры. До 2012 года ДК была подведомственной службы СПИД. На сегодняшний день организацию и мониторинг работы сети ДК осуществляет дерматовенерологическая служба. Результаты триангуляции национальных данных показали, что с каждым годом растет число лиц, привлеченных в ДК. Доступ поставщиков услуг к ЛПИУВ не очень высок, так же, как и в группе ПИН, страдает система привлечения клиентов в ДК. Доступ ЛПИУВ к получению услуг через ДК хорошо налажен. Однако, объем и адресность информации для ЛПИУВ не удовлетворяет нынешние потребности клиентов. Таким образом, при предоставлении услуг следует учесть принадлежность некоторых лиц к обеим группам (ПИН и ЛПИУВ) [10,11].

#### **Выводы:**

1. В условиях Республики Узбекистан ВИЧ инфекция регистрируется во всех регионах страны. Несмотря на увеличение количества выявляемых ВИЧ инфицированных лиц, которое обусловлено увеличением охвата тестируемых на эту инфекцию лиц с 2008г. наблюдается заметное снижение выявляемости ВИЧ инфекции, как в целом по республике, так и среди ЛПИУВ и ПИН.
2. Эпидемия ВИЧ инфекции в республике характеризуется вовлечением в эпидемический процесс всех слоев населения и неодинаковой выявляемостью этой инфекции среди ПИН и ЛПИУВ в зависимости от региона.
3. Сравнительно высокая выявляемость ВИЧ инфекции наблюдается среди мужчин, чем у женщин, что свидетельствует о сравнительно высокой пораженности их ВИЧ инфекцией.
4. Выявленные эпидемиологические особенности ВИЧ инфекции необходимо учитывать при организации и проведении профилактических и противоэпидемических мероприятий по борьбе с этой инфекцией.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Атабеков Н.С. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Узбекистане, В сб. тезисов науч. прак. конф. «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции», г. Ташкент, 1-2 декабря 2010, с.12-13
2. Гиль А.Ю., Какорина Е.П. Экономическая эффективность службы профилактики ВИЧ-инфекции среди женщин повышенного риска Журн. Проблемы управления здравоохранением, 2010, № 2 (51) с.72-75
3. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.А., Азизов Б.С., Абидов А.Б., Атабеков Н.С., Гиясова Г.М., Махмудов Ж.Ю. ВИЧ-инфекция, 2011, с.10-12.
4. Дементьева Л.А., Голиусов А.Т., Особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в Восточной Европе и Центральной Азии на современном этапе, Журн. микробиол., 2010, № 2, С. 32—34.

5. Демина М. А., Тюков Ю. А. Основные современные тенденции распространения инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем, Журн. Проблемы социальной гигиены здравоохранения и истории медицины, 2009, 6, 19-22
6. Лебедев П.В., Богданов Р.Р., Характеристика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Краснодарском крае, Журн.микробиол., 2008, № 5, с.105-107
7. Маткаримов Б.Д., Раджабов Г.Х., Исаева Г.Н., Хозинова Э.Ш., Кобилова Д. Некоторые вопросы эпидемиологии ВИЧ-инфекции в Узбекистане, В сб.тезисовнауч.практ.конф. «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции», г.Ташкент, 1-2 декабря 2010, с.46.
8. Матущенко Е.В., Гнатко Ю.В., Голиусов А. Т. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции в Сибирском Федеральном Округе, Журн.микробиол., 2011, № 5, с. 86-89
9. Мусабекова М.Ш., Тоштемирова О.Г., Исмаилова Н.К., Шайназаров Ф.Ж., Ражабов Ф.Х., Маткаримов Б.Д. Современные тенденции распространения ВИЧ-инфекции в зависимости от пола, Сб.тезисов респ.науч-практ.конф.«Актуальные проблемы гастроэнтерологии, 1X сессии национальной школы гастроэнтерологии и гепатологов Республики Узбекистан, Андижан – 2013, с.500.
10. Отчет Дозорного эпидемиологического надзора за 2011г. Ташкент, 2012г.
11. Отчет Дозорного эпидемиологического надзора за 2013г. Ташкент, 2014г.
12. Онищенко Г. Г. Актуальные проблемы современной эпидемиологии, Журн. гигиена и санитария, 2011, 4, с.4-6
13. Онищенко Г. Г., Смоленский В. Ю. Роль приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в реализации стратегии борьбы с эпидемией вич-инфекции в Российской Федерации, Журн. гигиена и санитария, 2011, № 2, с.9-12
14. Шавхалов Р. Н. Профилактика инфекционных заболеваний в рамках национального проекта "Здоровье", Журн. Проблемы социальной гигиены здравоохранения и истории медицины, 2009, 6, с.14-16.
15. Шарапов М.Б., Атабеков Н.С. ОИВ-инфекцияси: тиббий назорат ва даволаш самарасини ошириш йўллари, 2012, с. -66.
16. ECDC. Thematic report: People who inject drugs. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2014 progress report, 2015.

## **ХУЛОСА**

### **МАЪЛУМОТЛАР ТРИАНГУЛЯЦИЯСИНИ ЭПИДЕМИОЛОГИК ВАЗИЯТНИНГ БАҲОЛАШ БЎЙИЧА УМУМЛАШТИРИЛГАН ИЗЛАНИШ СИФАТИДА**

Муаллифлар томонидан 2011-2013 йилларда республикада ОИВ инфекцияси бўйича хавфли гуруҳлар ўртасида ўтказилган доимий эпидемиологик назорат ҳамда махсус изланишлар натижасида олинган маълумотлар триангуляция услубида умумлаштирилиб, таҳлил қилинди. Аҳолининг хавфли гуруҳлари ўртасида (ИОГМҚ ва МРЭЖАК) ОИВ инфекциясининг аниқланиши 2013 йилда 2011 йилга нисбатан 5,5 дан 2,1 фоизга камайган. Ушбу гуруҳларга мансуб эркакларга нисбатан аёлларда ОИВ инфекциясининг аниқланиши нисбатан юқорилиги уларнинг ОИВ инфекцияси билан касалланиши нисбатан юқори эканлигини кўрсатади. ИОГМИҚ ва МРЭЖАК орасида ОИВ инфекциясининг аниқлашини ёшлар бўйича таҳлили шуни кўрсатадики, асосан кўп йиллик тажрибага эга бўлган, 25 ёшдан ошган шахсларда аниқланган.

**РЕЗЮМЕ**  
**ТРИАНГУЛЯЦИЯ ДАННЫХ, КАК МЕТОД**  
**ОБЪЕДИНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ**  
**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ**

В исследовании обобщены и анализированы данные рутинного эпидемиологического надзора и специальных поведенческих исследований (ДЭН) среди групп повышенного риска заражения ВИЧ-инфекцией в Узбекистане за 2011-2013 гг методом триангуляции. По результатам исследования выявлено снижение ВИЧ-инфекции среди УГН (ПИН и ЛПИУВ) в 2011-2013 годы с 5,5% до 2,1%. В данной группе населения значительная доля ВИЧ-инфекции приходится на женщин. Среди ВИЧ инфицированных ПИН и ЛПИУВ наблюдается рост лиц в возрасте старше 25 лет с большим стажем принадлежности к УГН.

**SUMMARY**  
**THE METHOD OF TRIANGULATION AS THE CONSOLIDATED**  
**RESEARCH OF EVALUATION OF THE EPIDEMIOLOGICAL**  
**SITUATION OF HIV INFECTION**

In research compiled and analyzed the data of routine surveillance, sentinel epidemiological surveillance (SES) among groups at higher risk of HIV infection in Uzbekistan for 2011-2013 by triangulation. Among HIV infected IDUs and SW an increase in those aged over 25 years with great experience of belonging to the vulnerable groups. In the Republic conducted extensive effective prevention programs by the Trust Points and Friendly Points. There is a relationship of risk of HIV infection and length of affiliation of persons at high risk of HIV infection.

**УДК: 616.25 - 002**

**ИЗУЧЕНИЕ И КОРРЕКЦИЯ СВЁРТЫВАЮЩЕЙСЯ СИСТЕМЫ**  
**КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В**

**Маматхужаев А.С., Мирзакаримова Д.Б., Валиева Н.М.,**  
**Каюмов А.М.**

**Андижанский государственный медицинский институт**

**Ключевые слова:** свёртываемость крови, хронический вирусный гепатит, печень, барбарис, гепатопротектор.

**Актуальность работы.** Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) является важнейшей медико-социальной проблемой не только здравоохранения Узбекистана, но и всего мира [2,3,4]. Это связано с широким распространением инфекции, а также ее частыми неблагоприятными исходами, выражающимися в развитии хронического гепатита, цирроза печени и гепатокарциномы. Трудности ранней диагностики клинических форм болезни, отсутствие эффективных мер лечения, прогноза и профилактики, а также тяжелые последствия заболевания, особенно, с парентеральным путем передачи, заостряют внимание многих исследователей к разностороннему изучению проблемы парентеральных гепатитов [1,2,3]. Благодаря многим научно –

исследовательским работам, в последние годы имеется тенденция к снижению проблемы вирусных гепатитов [2,4,5].

Известно, что в патогенезе острого вирусного гепатита В (ХВГВ) существенную роль играют расстройства гемостаза, лежащие в основе развития геморрагического синдрома. Воспалительно-некротический процесс в паренхиме печени при ХВГВ, протекающий с вовлечением гемокоагуляционных свойств крови, которые при тяжёлых формах заболевания нередко осложняются развитием прогрессирующего геморрагического синдрома с массивным желудочно-кишечным кровотечением. Купирование геморрагического синдрома часто представляет большие трудности, особенно, в поздние сроки болезни [6,7].

Отсутствие специфической терапии при вирусных гепатитах, частое развитие серьёзных осложнений, особенно, при вирусном гепатите В (ХВГВ), при традиционном методе лечения определяет необходимость поиска новых лекарственных средств, воздействующих на основные звенья патологического процесса. В этом направлении перспективным является применение местного растительного сырья - корень барбариса (*Berberis vulgaris*), обладающий высокоэффективным гепатопротекторным свойством, улучшающим метаболическую, желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени.

Указанный препарат представляет большую ценность потому, что являясь биологически активным веществом (содержащим алкалоиды), кроме гепатопротекторного действия обладает еще спазмолитическим, противовоспалительным, седативно-транквилизирующим, кровоостанавливающим действием.

**Цель исследования** - изучение эффективности коомплексного метода лечения, с применением препарата растительного происхождения, получаемого из местного сырья - корня барбариса и его влияние на показатели свёртывающей системы крови при ХВГВ.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением находились 96 больных хроническим вирусным гепатитом В в возрасте от 18 до 68 лет, из них женщин - 49, мужчин - 47. ХВГВ диагностирован на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. У всех больных в сыворотке крови обнаружены HBsAg и анти - HBc IgM методом ИФА.

Из биохимических показателей системы свёртывания крови, отражающих изменение во всех фазах гемокоагуляции и в противосвёртывающей системы, мы изучали следующие: время рекальцификации плазмы по Бергерхофу, протромбиновый индекс по Квике в модификации Марголиной, фибриноген и фибринолитическую активность по Бидвелл в модификации Г.В.Андреевко, свободный гепарин крови по Э. Сирмаи, толерантность плазмы к гепарину по Сига. Для контроля были обследованы практически здоровые лица в количестве 20 человек аналогичного возраста. У больных со среднетяжелой формой ХВГВ в разгар болезни до лечения барбарисом обыкновенным время рекальцификации плазмы, характеризующее первую фазу свёртывания крови увеличивается в 1,6 раз, протромбиновый индекс вторая фаза - понижается в 1,5 раза, фибриноген, определяющий третью фазу - снижается в 1,6 раз по сравнению с нормой.

Для изучения противосвёртывающей системы крови мы определяли фибринолитическую активность, свободный гепарин и толерантность плазмы к гепарину. При этом фибринолитическая активность, толерантность плазмы к гепарину и свободный гепарин оказались в 1,7; 1,9; 2 раза выше соответственно по сравнению с нормальными

величинами ( $P < 0,001$ ). При тяжелой форме болезни эти показатели оказались более выраженными по сравнению со средне - тяжелой формой ХВГВ. Разница между ними и нормальными величинами оказалась статистически достоверна ( $P < 0,01 - 0,001$ ). Таким образом, анализ полученных данных о состоянии свёртывающей системы крови пока зал отчетливые сдвиги в сторону гипокоагуляции, зависящей от тяжести болезни.

Показанием к назначению комплексного метода лечения с применением растительного средства корня барбариса являлись отсутствие эффекта от традиционного метода терапии и склонности патологического процесса к затяжному течению.

Для изучения эффективности на основе доказательной медицины больные были разделены на 2 группы- первая (основная) группа составила 48 человек, вторая (контрольная) - 48 человека, идентичные по клиническому течению болезни, возрасту и полу. Больные обеих групп находились на одинаковом режиме и получали общепринятую терапию (глюкозу, аскорбиновую кислоту, желчегонные препараты). Основная группа больных получала дополнительно корень барбариса внутрь в виде порошка по 0,3 г три раза в день за 30 мин. до еды в течение 12- 15 дней. Действующим началом данного препарата является сумма алкалоидов (берберин).

**Результаты и их обсуждение.** Эффективность комплексного метода лечения оценивали по динамике угасания важнейших симптомов ХВГВ. Комплексное лечение оказывало положительное влияние на течение болезни. У больных основной группы, получавших комплексное лечение, такие важнейшие симптомы как слабость, головные боли, нарушение сна, кожный зуд, исчезали на 3-6 дней раньше, чем в контрольной группе. Разница между ними статистически достоверна ( $P < 0,01 - 0,001$ ).

Далее, исчезновение желтушности кожных покровов и склер, сокращение размеров печени отмечались на 7-9 дней раньше по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,01 - 0,001$ ). В основной группе больных моча и кал приобретали обычную окраску на 3-6 дней раньше, чем в контрольной ( $P < 0,01 - 0,001$ ).

Комплексное лечение оказывало положительное влияние и на биохимические показатели больных ХВГВ. Содержание общего билирубина в сыворотке крови в основной группе больных нормализовалось на  $24,07 \pm 0,98$  день, в контрольной -  $31,84 \pm$  день ( $P < 0,001$ ), активность трансфераз - АЛТ и АСТ на  $32,17 \pm 1,31$  день, в контрольной группе на  $41,87 \pm 1,38$  день ( $P < 0,001$ ).

Сроки пребывания больных на койке, в основной группе составили  $34,83 \pm 1,37$  дня, в контрольной -  $43,54 \pm 2,13$  дней ( $P < 0,001$ ).

Основное констатация факта при комплексном лечении было положительное влияние на показатели свёртывающей системы крови. Так, в основной группе больных со среднетяжёлой формой ВІ В после проведенного курса терапии время рекальцификации снижалось до нормы, тогда как в контрольной группе оно оставалось повышенным ( $P < 0,001$ ). Разница между основной и контрольной группами статистически достоверна ( $P < 0,001$ ). Содержание фибриногена в основной группе больных повышалось с достоверной разницей по сравнению с контрольной ( $P < 0,001$ ). В первой группе больных протромбиновый индекс достоверно повышался между больными второй группы ( $P < 0,001$ ).

В основной группе больных фибринолитическая активность снижалась до нормы, в контрольной же, не достигала нормальных величин. Разница между сравниваемыми группами статистически достоверна ( $P < 0,001$ ).

Свободный гепарин и толерантность плазмы к гепарину в основной группе больных после комплексного лечения колебались в пределах нормы, тогда как в контрольной группе эти показатели оставались значительно высокими ( $P < 0,001$ ).

Следует отметить, что при тяжелой форме ХВГВ показатели свёртывающей системы крови у больных получавших комплексное лечение значительно улучшается по сравнению с контрольной группой ( $P < 0,001$ ). Однако, указанные сдвиги, в обеих группах по сравнению со средне - тяжелой формой не приходят к норме. Разница между сравниваемыми группами статистически достоверна ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что комплексное лечение оказывает благоприятное влияние на клиническое течение болезни, биохимические показатели и положительно влияет на свёртывающую систему крови, тем самым предотвращает холемические кровотечения, встречающиеся особенно у больных с тяжелой формой ХВГВ.

Больные комплексную терапию переносили в основном хорошо, побочные явления имели место только лишь у одного больного (боли в животе, жидкий стул 2-3 раза в сутки), которые исчезали после отмены препарата растительного происхождения.

Комплексный подход лечения с применением растительных препаратов, получаемый из местного сырья, по своей доступности может быть широко внедрен в практику здравоохранения.

#### **Выводы:**

1. На основании полученных данных следует заключить, что предлагаемый комплексный метод лечения с применением растительных препаратов оказывает благоприятное влияние на клиническое течение болезни и биохимические показатели. Данный метод способствует снижению интоксикации, желтушности кожных покровов и склер, сокращению размеров печени и сроков пребывания больных в стационаре на 8-9 дней, что является экономически выгодным.

2. Комплексный подход быстрее нормализует содержание билирубина, активность трансфераз в сыворотке крови и положительно влияет на свёртывающую систему крови.

3. Комплексный подход с применением растительных препаратов по эффективности значительно превосходит другие гепатопротекторные лекарственные средства.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Азимов Ш.Т. Изменение клеточного и гуморального иммунитета у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В и СП //Мед.журн. Узбекистана, 2005; 2:20-22.
2. Даминов ГА. Достижения ученых Узбекистана в решении актуальных проблем диагностики и лечения вирусных гепатитов В и С у детей //Мед.журн. Узбекистана, -2003; 6:18-23.
3. Закирходжаев А.Х., Таджиев Б.М. Вирусные гепатиты, Мед. журн. Узбекистана, Ташкент, 2000; 26-50.
4. КудашеваЛ.В. Организационные основы борьбы с вирусными гепатитами в Республике Узбекистан //Инфек., Иммуно. и Фармакол 2010; 1-2:124-128.
5. Маткаримов Б Д., Турсунова Д. А К эпидемиологии вирусного гепатита В в Республике Узбекистан //Инфек., Иммуно. и Фармакол 2010; 1-2:136-139.
6. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Тяжелые и злокачественные формы вирусного гепатита //М, Медицина. - 1981; 451.

7. Шерлок К.Ш., Дули ДЖ. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. /М.: ГЭОТАР - МЕД. 2002; 864.

### ХУЛОСА

Вирусли гепатит В ни даволашда қон ивиши тизими кўрсатқичларига таъсирини ўрганиш бўлган. Кузатувда 96 та 18 ёшдан 68 гача бўлган бемор бўлиб булардан 49 таси аёл, 47 таси эркаклардан иборат. Қон ивиш тизимини ҳамма босқичларини акс эттирувчи кўрсатқичларидан рекальцификация вақти, протромбин индекси, фибриноген ва фибриналитик фаоллик, қондаги эркин гепарин, плазмани гепаринга толерантлиги текширилиб, кузатувдаги беморларда оғирлигига мос равишда гипокоагуляция томонга силжигани аниқланган. Олинган маълумотлар сурункали вирусли гепатит В ни комплекс даволашда клиник кечиши яхши, биохимик кўрсатқичлар ва қон ивиши тизимига ижобий таъсир кўрсатганлиги қайд қилинган.

### SUMMARY

The aim of this research is to study the efficiency of Berberise vulgaris roots and its influence on the coagulation function of the blood in case of viral "B" hepatitis. 96 patients (47 males, 49 females) with viral "B" hepatitis at the age of 18 - 68 have been under observation. Indices of coagulative system of the blood reflex changes in all phases of haemocoagulation and anticoagulative system. Time of plasma's recalcification, protrombin index, fibrinogen and fibrinolytic activity, free blood heparin, tolerance of plasma to heparin have been studied during investigation. Analysis of obtained data of the condition of coagulative system of the blood demonstrated distinctive changes to hypocoagulation depending on the severity of the disease.

УДК: 616.988

### ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ЗНАЧЕНИЕ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ИХ ПАТОГЕНЕЗЕ

Маматхужаева А.С., Мирзакаримовой Д.Б., Юлдашева Я.М., Джураева М.Г.  
Андижанский государственный медицинский институт

**Ключевые слова:** патогенез, инфекции, иммунные нарушения, цитокины.

**Актуальность.** В последние годы вопросы патогенеза различных инфекционных болезней рассматриваются с позиций клинической иммунологии, изучающей механизмы патологических процессов с учетом регуляции иммунологического гомеостаза [7,16]. Первоначально представления об иммунологии складывались исключительно как о системе, обеспечивающей защиту организма от интервенции генетически чужеродных биологических структур, способных нарушить его физиологические функции и вызвать заболевание. В дальнейшем была показана тесная связь нейроэндокринной и иммунной систем в процессе формирования стресс реакции и способности иммунной системы контролировать разнообразные не иммунные процессы [11,12]. Клиническая форма, тяжесть, прогноз, осложнения и другие аспекты инфекционного заболевания определяются в большей мере не инициатором-возбудителем и механизмами инфицирования, а особенностями иммунного ответа организма. Ведущее значение

иммунного ответа в развитии патологии свойственно вирусным инфекциям, инициирующим системные сосудистые дисфункции. Своеобразие антигенной регуляции иммунного ответа объясняют преимущественной внутриклеточной репликацией и феноменом «вирусной мимикрии», то есть сходством вирусных генов с генами клеток человека или/и их рецепторов [2,12]. В последние десятилетия открытие цитокинов и их регулирующей роли в иммунном ответе определили приоритеты исследований в этом направлении при различных патологических процессах. Цитокины — это регуляторные белки, которые образуют универсальную сеть медиаторов, характерную как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей. Под их контролем протекают все клеточные события: пролиферация, дифференцировка, апоптоз, специализированная функциональная активность клеток. Все цитокины имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, среди которых важнейшими считаются плейотропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, формирование цитокиновой сети [4]. Индукция синтеза цитокинов является событием раннего воспалительного ответа. Накапливаясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в этой реакции, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителия, Т- и В-лимфоциты [14]. Спектр и уровень синтезируемых цитокинов связаны с природой этиологического фактора, тяжестью и распространенностью патологического процесса.

**Цель исследования.** Изучить значение иммунных механизмов в патогенезе некоторых острых и хронических вирусных инфекций.

**Материалы и методы исследований.** Наши исследования, проведенные совместно на кафедрах инфекционных болезней и патологической физиологии, касаются изучения вопросов иммунопатогенеза наиболее актуальных инфекционных заболеваний Андижанской области — геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) и хронического вирусного гепатита С (ХВГС). ГЛПС, одна из нозоформ хантавирусной инфекции, — природно-очаговая вирусная инфекция с преимущественным респираторным путем инфицирования, значение которой для здравоохранения Республики Узбекистана весьма велико. Нами показано, что ГЛПС — инфекция с иммуноопосредованным механизмом патогенеза. Ключевым и инициирующим фактором патогенеза ГЛПС принято считать виремию, хотя известно, что хантавирус обладает уникальным свойством реплицироваться в клетках без прямого повреждающего (цитопатогенного) эффекта. Особенности серотипа хантавируса и его кинетика в инфекционном процессе являются важными пусковыми, но не единственными звеньями в патогенезе заболевания [15,17]. Диапазон клеток, инфицируемых в процессе продолжительной виремии, довольно широк, однако ведущее значение в дальнейшем развитии болезни, безусловно, связано с инфицированием эндотелия микрососудов. Именно в эндотелиальных клетках, контролирующих гомеостаз и сосудистотканевую проницаемость, разворачиваются типичные последующие патогистологические изменения — деструктивные и некробиотические, приводящие к плазморее, гиповолемии, и прогрессирующему расстройству гемодинамики с последующим развитием urgentных состояний — инфекционно-токсического шока, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови — ДВС-синдрому. Эти процессы связывают с участием иммунных механизмов [13, 15]. Центральное место эндотелиальных клеток в патогенезе ГЛПС

определяется и их способностью быть как мишенью, так и источником цитокинов, запускающих программы воспаления и иммунного ответа. Активация и дисбаланс цитокинов — основных медиаторов иммунной системы, обеспечивают как позитивную, так и негативную иммунорегуляцию, что определяет течение и прогноз инфекции [6]. Установлено, что вируемия является сигналом увеличения секреции моноцитами-макрофагами провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF $\alpha$ ), а затем противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10). Нами выявлено, что концентрация провоспалительных цитокинов как в системном кровотоке, так и локально (в некоторых биосекретах — конденсате выдыхаемого воздуха, в моче) превышала нормальные значения в 3—10 раз. Причем, чем тяжелее протекала инфекция, тем более выраженными становились изменения их уровней. Подобные изменения были характерны и для противовоспалительных цитокинов в более поздние сроки болезни. Увеличение продукции и секреции цитокинов не может продолжаться бесконтрольно, а их гиперпродукция служит причиной развития ряда патологических состояний, сопровождающихся массивной деструкцией тканей. На большом клиническом материале показано, что степень «цитокинового взрыва» может характеризовать состояние иммунореактивности организма и явиться ранним критерием тяжести и прогноза инфекции. Высокие уровни IFN $\gamma$  в конденсате выдыхаемого воздуха в раннюю стадию ГЛПС (до 5 дня болезни) подтверждают ингаляционный путь инфицирования и участие клеток респираторного тракта в сложном каскаде ранних иммунных реакций. Установление самостоятельного локального синтеза цитокинов (IL-10, IL-12p70 и IL-12p40) в почках убедительно характеризует их как орган-мишень для хантавирусов и как центральное звено иммунных реакций клеточного типа. Разнообразие клинко-патофизиологических синдромов ГЛПС возможно объяснить многочисленными прямыми или индуцибельными эффектами цитокинов, их полифункциональностью и плейотропностью действия, определяющими характер и глубину патологии. Тяжелым формам ГЛПС свойственен преимущественно ТМ-зависимый клеточный ответ, основой которого является деструкция и гибель клетки со всем ее содержимым, включая вирус. Системная избыточная продукция провоспалительных цитокинов ведет к развитию к инфекционно токсического шока, ДВС-синдрома, острой почечной недостаточности в ранние сроки болезни у этой категории больных. Легкие формы отличались одновременным сбалансированным повышением цитокинов, характеризующих оба клона Т-хелперов (Th1 и Th2).

Хронические вирусные инфекции характеризуются еще более сложным и вариабельным комплексом иммунных реакций. Таким актуальным заболеванием является вирусный гепатит С в связи с его широким распространением, частотой хронизации и неизбежностью неблагоприятных исходов. В патогенезе хронических вирусных инфекций принципиальны два основных фактора: стадия жизнедеятельности вируса и характер иммунного ответа макроорганизма [8]. Вирусы для обеспечения сохранения себя как биологического вида используют пути, позволяющие им избежать действия защитных реакций организма, подавляя индукцию иммунного ответа. С одной стороны, репликация вирусов в иммунонеприкосновенных местах, какими являются сами клетки иммунной системы, позволяет вирусам избегать иммунного надзора. С другой стороны, инфицирование вирусами иммуноцитов нарушает их функцию, что в свою очередь играет важную роль в патогенезе поражения органов и систем, к которым эти вирусы тропны.

Одним из свойств вирусов, выработавшихся в результате длительной коэволюции, как раз и является способность модулировать иммунный ответ в пользу реакций Т-хелперного-2-типа во время ранней фазы заболевания и склонять течение инфекции в сторону хронизации, чем, вероятно, и объясняется феномен длительной персистенции. Вирус гепатита С является ярким представителем таких инфекционных агентов, способных длительно персистировать в организме человека и индуцировать развитие хронического заболевания. В патогенезе ХВГС немаловажную роль играют иммунологические нарушения, которые возникают первично (поражение вирусом иммунокомпетентных клеток) или вторично (функционально-морфологическая дезорганизация иммунной системы). Вирус стимулирует образование пептидов, являющихся функциональными антагонистами Т-лимфоцитов, что обуславливает снижение хелперной и цитотоксической активности клеток и, в совокупности со слабой иммуногенностью вируса, не приводит к его элиминации, а потенцирует последующую хронизацию процесса [8]. Иммуитет при ХВГС не обеспечивает контроль над инфекционным процессом. В условиях персистенции гипервариабельного вируса регуляторный дисбаланс в иммунной системе чаще формируется вторично и приводит к более тяжелым последствиям, чем сам факт инфицирования вирусом клеток. Другой механизм, который обеспечивает развитие иммунной недостаточности — развитие анергии соответствующих клеток. Факторами, способствующими возникновению функциональной клеточной анергии, обычно выступают регуляторные молекулы различных биологических систем организма: циклические нуклеотиды, медиаторы воспаления, цитокины, клеточные супрессорные факторы [3]. При ХВГС, так же как и при ВИЧ-инфекции, отчетливо проявляется еще одна форма количественного и качественного дисбаланса в иммунной системе — нарушение процессов клональной активации. В этом случае при развитии адаптивного иммунного ответа вместо избирательного (селективного) реагирования специфичных к конкретному антигену лимфоидных клонов развивается их поликлональная активация. В то же время основной механизм повреждения печени при ХВГС — иммунологический, обусловленный цитотоксическими Т-лимфоцитами.

**Результаты и обсуждение.** Полученные нами результаты свидетельствуют о достоверном увеличении в сыворотке крови больных ХВГС уровней IL-1 $\alpha$ , IL-4, IL-10, IL-12p40, IL-12p70, TNF $\alpha$  и уменьшении содержания IL-2 и IFN $\gamma$ . Эти данные согласуются с результатами исследований, которые свидетельствуют об изменении баланса цитокинов Т-хелперов в пользу повышения продукции цитокинов Т-хелперами 2-го типа, что объясняется постоянной активацией иммунокомпетентных клеток при длительной вирусной персистенции и преобладанием соответствующего пути иммунного ответа. В свою очередь активированные Т-хелперы 2-го типа способны усиливать секрецию IL-10, который может влиять на гуморальное звено иммунитета, одновременно подавляя продукцию Т-клетками IL-2, что установлено в нашем исследовании. Следовательно, дисбаланс цитокиново-го профиля играет значимую патогенетическую роль в формировании неполноценного иммунного ответа на фоне персистирующего инфекционного процесса и, в конечном итоге, хронизации вирусной инфекции. Как показали результаты наших исследований, изменение содержания Т-хелперных цитокинов на локальном (супернатанты печеночной ткани, в которых основными продуцентами цитокинов являются макрофаги и клетки ретикулоэндотелиальной системы печени) и системном уровнях при ХВГС носило однонаправленный характер [8]. При этом преобла-

дала локальная концентрация таких цитокинов, как IL-4, IL-12p40 и TNF $\alpha$  над сывороточными показателями — более чем в 15 раз по сравнению с уровнем группы контроля, и она напрямую зависела от выраженности фиброза (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Динамика цитокинов в различных биосубстратах в зависимости от стадии фиброза при хвгс**

ФИБРОЗ		IL-1 $\alpha$	IL-2	IL-4	IL-10	IL-12p40	IL-12p70	TNF $\alpha$	IFN $\gamma$
Сыворотка	F0	2 $\uparrow$	-	-	2 $\uparrow$	-	2 $\uparrow$	2 $\uparrow$	-
	F1	3 $\uparrow$	-	4 $\uparrow$	3 $\uparrow$	2 $\uparrow$	5 $\uparrow$	3 $\uparrow$	2 $\downarrow$
	FII	10 $\uparrow$	1,5 $\downarrow$	5 $\uparrow$	5 $\uparrow$	3 $\uparrow$	10 $\uparrow$	5 $\uparrow$	3 $\downarrow$
	FIII	12 $\uparrow$	2 $\downarrow$	7 $\uparrow$	9 $\uparrow$	4 $\uparrow$	14 $\uparrow$	7 $\uparrow$	10 $\downarrow$
Супернатант	F0	-	-	-	-	3 $\uparrow$	0,5 $\uparrow$	2 $\uparrow$	-
	F1	4 $\uparrow$	-	4 $\uparrow$	0,5 $\uparrow$	8 $\uparrow$	3 $\uparrow$	10 $\uparrow$	2 $\downarrow$
	FII	5 $\uparrow$	-	8 $\uparrow$	2 $\uparrow$	30 $\uparrow$	6 $\uparrow$	20 $\uparrow$	2 $\downarrow$
	FIII	6 $\uparrow$	3 $\downarrow$	10 $\uparrow$	3 $\uparrow$	300 $\uparrow$	10 $\uparrow$	50 $\uparrow$	2 $\downarrow$

Преобладание уровня локальных цитокинов может быть связано и с нарушением их инактивации поврежденной печенью, что частично позволяет объяснить полученные результаты [6, 8]. При этом установлена достоверная связь уровней IL-4 и TNF $\alpha$  в сыворотке крови и супернатанте печени с клиническими показателями, отражающими активность системного воспалительного процесса при ХВГС. Это можно объяснить в рамках концепции активации клеток макрофагальной системы, сопровождающейся реактивным увеличением размеров печени, селезенки, лимфоузлов (за счет увеличения пула тканевых макрофагов) на фоне повышенной секреции про-воспалительных цитокинов. Именно этим можно объяснить также высокую степень выявленных корреляционных связей между выраженностью фиброза и концентрацией TNF $\alpha$ , IL-10 и IL-12p70 на системном и локальном уровнях (табл. 2).

**Таблица 2.**

**Коэффициенты корреляции (R) и уровни их значимости (P) между выраженностью фиброза (F) и показателями содержания сывороточных и локальных цитокинов при ХВГС**

ЦИТОКИНЫ	Сыворотка						Супернатант печени					
	F1 (1-4)		FII (5-8)		FIII (9-12)		F1 (1-4)		FII (5-8)		FIII (9-12)	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
IL-1 $\alpha$	0,1	0,8	0,09	0,7	0,65	0,01	0,14	0,7	0,33	0,2	0,68	0,001
IL-2	-	0,4	-	0,2	-	0,1	-	0,4	-	0,4	-	0,001
	0,26		0,33		0,49		0,28		0,22		0,95	
IL-4	0,97	0,001	0,87	0,001	0,98	0,001	0,95	0,01	0,89	0,001	0,97	0,001
IL-10	0,96	0,001	0,93	0,001	0,94	0,001	0,91	0,01	0,92	0,001	0,94	0,01
IL-12p40	0,1	0,8	0,99	0,001	0,97	0,001	0,18	0,6	0,9	0,7	0,93	0,001
IL-12p70	0,94	0,01	0,93	0,001	0,98	0,001	0,94	0,01	0,99	0,01	0,98	0,001
TNF $\alpha$	0,87	0,001	0,9	0,001	0,98	0,01	0,93	0,01	0,9	0,01	0,98	0,001
IFN $\gamma$	-	0,001	0,67	0,01	-	0,1	-	0,6	-0,3	0,2	-	0,001
	0,76				0,48		0,17				0,96	

Следовательно, определение концентраций указанных цитокинов в сыворотке крови является альтернативным методом неинвазивного скрининга фиброза печени.

Таким образом, патогенетические механизмы развития инфекционных болезней, как острых, так и хронических, включают сложный и разнообразный комплекс иммунных реакций. При этом иммунная система макроорганизма далеко не всегда несет чисто защитную или ограничительную функцию. Гиперактивность иммунного ответа предполагает развитие иммунопатологических реакций, деструктивных процессов в тканях, тяжелого течения инфекций с ургентными состояниями и неблагоприятным прогнозом. Огромное значение в регуляции иммунных реакций имеет баланс между макроорганизмом и инфекционным агентом, который определяется рядом факторов: особенностями антигенной структуры и концентрацией возбудителя (антигена), его тропностью к определенным тканям, а также системой контролируемых иммунных реакций. Такой системой является универсальная цитокиновая сеть, которая осуществляет регуляторную связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами. Цитокины являются той организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс иммунных реакций организма при внедрении патогенов.

**Выводы.** В последние годы вопросы патогенеза различных инфекционных болезней рассматриваются с позиций клинической иммунологии. Изучение механизмов патогенеза острых и хронических вирусных инфекций на примере геморрагической лихорадки с почечным синдромом и хронического вирусного гепатита С показывает иммуноопосредованность развития инфекционного процесса. Дисбаланс системного и локального цитокинового статуса характеризует прямое влияние иммунной системы на функцию всех органов и систем макроорганизма, определяет тяжесть, течение и прогноз заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванис В.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции // Тихоокеан. мед. журн. — 2008. — № 2. — С. 15—19.
2. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 5-8.
3. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеан. мед. журн. — 2008. — № 3. — С. 24-29.
4. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.
5. Носик Н.И. Цитокины при вирусных инфекциях // Вопр. вирусол. — 2000. — Т. 45, № 1. — С. 4-10.
6. Поповцева О.Н., Юдина С.М., Стародубова Н.И., Степаненко И.В., Науаф О.С. Диагностическое значение определения цитокинов при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 125.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
8. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Полушин О.Г., Токмалаев А.К., Попов А.Ф. Хроническая НСУ- инфекция: современные иммуноморфологические аспекты. — М: Изд-во Российского университета дружбы народов, 2006. — 81 с.
9. Слонова Р.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Дальнего

Востока России (вирусологические и эколого-эпидемиологические аспекты): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1993. — 342 с.

10. Слонова Р.А., Ткаченко Е.А., Иванис В.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Владивосток: Изд-во ОАО Примполиграфком-бинат, 2006. — 246 с.
11. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. — Т. 1-2. — СПб.: Наука, 2000. — 231 с.
12. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. — Т. 3-5. — СПб.: Наука, 2001. — 390 с.
13. Фрейдлин И.С., Шейкин Ю.А. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 499-514.
14. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. — Екатеринбург: УрО РАН, 2002. — 257 с.
15. Klingstrom J., Plyusnin A., Vaheiri A., Lundkvist A. Wild type Puumala hantavirus infection induces cytokines, C-reactive protein, creatinine, and nitric oxide in cytomyrgus macaques // J. Virol. — 2002. — Vol. 76, N 1. — P. 444-449.
16. Manderscheid PA., Bodkin R.P., Davidson B.A., Jensen E., Russo T.A., Knight PR. Bacterial clearance and cytokine profiles in a murine model of postsurgical nosocomial pneumonia // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2004. — Vol. 11, N 4. — P. 742-751.
17. Markotic A., Rabatic S., Gagro A. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome in humans // Factors in emergence and control of rodent-borne viral diseases; ed. J.F. Salusso, B. Dodet. — Paris, 2001. — P. 125-131.

#### ХУЛОСА

Охирги йилларда турли юкумли касалликларнинг патогенезидаги муаммолар клиник иммунология нуқтаий назарида кўриб чиқилмоқда. Ўткир ва суринкали вирусли инфекциялар патогенези механизми Буйрак синдроми билан кечувчи геморрагик истима ва суринкали вирусли гепатит С мисолида ўрганилганда инфекция жараёни имунвоситали ривожланишини кўрсатди. Макроорганизмни махалий ва тизимли цитокинин статуси дисбаланси хама аъзо ва тизимлар имун фаолиятига туғри таъсири билан таърифланиб касалликни оғирлиги, кечиши ва оқибатини аниқлайди.

#### SUMMARY

In the last years immunological aspects are studying in the pathogenesis of infectious diseases. The influence of immune response to the infectious processes of acute and chronic virus infectious (Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome and Chronic Viral Hepatitis C, as an example) has been revealed. Misbalance of system and local cytokine status characterizes the direct influence of immune system to all organs and systems of human organism. It determines the severity of the disease and its outcomes.

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЁЛОЙ ФОРМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А С НАЛИЧИЕМ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Мамедов А.Н.

Ташкентская Медицинская Академия

**Ключевые слова:** вирусный гепатит А, среднемолекулярные пептиды, гастроэнтерологические патологии.

**Актуальность.** В последние десятилетия процесс вирусного гепатита А во многих странах мира приобрёл принципиально новую характеристику, что в первую очередь выразилось в снижении его интенсивности, смещении заболеваемости на старшие возрастные группы детей, подростков и взрослых. У взрослых ГА чаще сопровождается развитием тяжелых форм, а в ряде случаев даже фульминантных – 0,1%. Ученые в своих исследованиях постоянно возвращаются к теме тяжести клинического течения ГА. До сих пор остается предметом дискуссии вопрос определения факторов, влияющих на тяжесть заболевания [1].

В настоящее время твердо установлено, что ведущим в патогенезе ВГА является внедрение и репликация вируса в гепатоциты с последующим развитием воспалительных и некробиотических процессов в перипортальной зоне печеночных долек и портальных трактов. Данные изменения, как правило протекают на фоне токсического синдрома. Эндотоксемия развивается при всех патологических состояниях, связанных с повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма. Эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс являются «основными» факторами синдрома интоксикации, который приводит к формированию тяжелых форм ВГА. При этом печень является одним из основных органов, участвующих в нейтрализации эндогенных токсинов. Впервые субстратом, ответственным за возникновение местных патологических эффектов эндогенной интоксикации считали белковые токсины (среднемолекулярные пептиды (СМП)), которые в дальнейшем усугубляют течение патологического процесса, приобретая роль вторичных токсинов, оказывая влияние на жизнедеятельность всех систем и органов [2].

Установлено, что из остаточных явлений после перенесенного ВГА наиболее актуальны: остаточная гепатомегалия, поражение желчных путей и поджелудочной железы, постгепатитная гипербилирубинемия. Т.е. патология со стороны ЖКТ в анамнезе при поступлении больных может привести к их обострениям и может способствовать достоверному развитию остаточных явлений после перенесенного ВГА. На сегодняшний день становится актуальным изучение течения тяжелых форм ВГА на фоне имеющейся разнообразной сопутствующей патологии со стороны ЖКТ: хронический холецистопанкреатит, калькулёзный холецистит, гастродуоденит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, дискинезия желчевыводящих путей и др.

**Цель работы:** изучить клинико-лабораторные особенности тяжелой формы вирусного гепатита А с наличием сопутствующей гастроэнтерологической патологией.

#### **Материалы и методы:**

Под наблюдением находились 60 больных (65% мужчин и 35% женщин) тяжелой формой ВГА, средний возраст которых составил  $24,7 \pm 0,99$  лет, получавших стационарное лечение на базе НИИЭМИЗМЗ РУз и в 5 инфекционной больнице города Ташкент в отделении интенсивной терапии и реанимации, а также в отделении вирусных гепатитов. Диагноз тяжелая форма ГА у больных выставлялся на основании приложения №1 к приказу №5 от 05.01.12 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан. Также использовался биохимический метод исследования и определение концентрации СМП в плазме больных для определения уровня токсинемии по методу М.Я. Малаховой [3]. При

этом концентрация СМП у 20 здоровых доноров молодого возраста составила  $14,6 \pm 1,8$  усл.ед.

### **Результаты и обсуждение.**

Исследуемые пациенты разделены на две группы: первая группа состояла из 30 (50%) больных с сопутствующими заболеваниями со стороны ЖКТ (СЗЖКТ) (гастрит, желчекаменная болезнь, панкреохолецистит, дискинезия желчевыводящих путей и др.) и 30 (50%) больных без СЗЖКТ. У больных с сопутствующими заболеваниями со стороны ЖКТ средний возраст составил  $27,7 \pm 1,7$  лет, при этом только у 1 больного возраст был выше 30 лет (31 год). У больных без сопутствующих заболеваний со стороны ЖКТ -  $21,5 \pm 0,6$  лет, при этом только у 10 больных возраст был выше 30 лет (и в среднем составил  $38,3 \pm 2,3$  лет). Т.е. с возрастом наличие сопутствующих заболеваний со стороны ЖКТ нарастает.

Клиническая картина тяжёлой формы ВГА в I группе больных с СЗЖКТ в сравнительном аспекте со II группой больных без СЗЖКТ показало, что в среднем длительность лихорадки в I группе составила  $8,3 \pm 0,5$  суток, во II группе  $6,6 \pm 0,3$  суток.

У всех больных с СЗЖКТ отмечалось тошнота, которая длилась около  $10,1 \pm 0,4$  дней; у больных без СЗЖКТ тошнота наблюдалась только у 76,7% больных, которая длилась около  $5,1 \pm 0,3$  дней. Рвота отмечалась у всех больных I группы, которая длилась  $5,8 \pm 0,2$  дней и у 36,7% больных II группы в течении  $2,8 \pm 0,3$  дня. Наличие диареи отмечалось у 50% больных I группы и у 10% больных II группы. Т.е. у всех больных с СЗЖКТ в преджелтушном периоде отмечалось превалирование диспепсического синдрома с повышением температуры тела. С появлением иктеричности видимых слизистых и кожных покровов в клинике продолжались отмечаться такие симптомы, как тошнота, рвота, снижение аппетита, неприятный вкус во рту, боль и чувство тяжести в эпигастральной области в течение  $5,9 \pm 0,1$  дней, а больных II группы в течении  $3,29 \pm 1,2$  дней. Койка дней у больных общей группы составило  $14,0 \pm 0,6$  дней, у больных I группы составило  $17,23 \pm 0,9$  дней и у больных II группы -  $14,8 \pm 0,6$  дней.

На УЗИ желчного пузыря у 1/3 больных II группы и у всех больных I группы на фоне картины острого гепатита визуализировался выраженный перепузырный отёк. У 7(23,3%) больных тяжёлой формой ВГА с сопутствующими патологиями со стороны ЖКТ отмечалось повышение уровня амилазы крови до  $134,7 \pm 4,5$  Ед/л с подтверждением диагноза панкреатит и на УЗИ. У 4(13,3%) больных на УЗИ визуализировался калькулёзный холецистит. У 11(36,7%) больных отмечено наличие сопутствующих заболеваний со стороны ЖКТ в виде хронического гастрита, у 4(13,3%) – язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки, с неоднократным лечением в анамнезе у гастроэнтеролога. Дискинезии желчевыводящих путей в анамнезе установлена у 4(13,3%) больных тяжёлой формы ВГА. Исходя из вышеизложенного установлено, что у больных с тяжелой формой вирусного гепатита А, протекающего на фоне заболеваний органов пищеварения отмечается пролонгирование диспепсического синдрома и задержка выздоровления больного.

Средний уровень гемоглобина у больных без СЗЖКТ составил  $112,3 \pm 2,1$  г/л. Из них у 7(23,3%) больных отмечена анемия легкой степени тяжести, а средний уровень гемоглобина у этих 7 больных составил  $92,6 \pm 0,7$  г/л.

У больных с СЗЖКТ составил  $102,3 \pm 2,6$  г/л. Из них у 12(40%) больных отмечена анемия легкой степени тяжести, а средний уровень гемоглобина у этих 12 больных

составил  $93,7 \pm 0,8$  г/л. У 5 (16,7%) отмечена анемия средней степени тяжести и уровень гемоглобина у этих больных составил  $83,6 \pm 1,5$  г/л. Т.е. у данной категории больных более чаще была отмечена анемия нежели в группе больных ВГА без СЗЖКТ.

Уровень общего билирубина в общей группе составил  $216,3 \pm 8,1$  мкмоль/л. У больных с СЗЖКТ составил  $232,3 \pm 8,1$  мкмоль/л и колебался от 170 до 450 мкмоль/л при выраженной интоксикации (общая слабость, снижение трудоспособности, плохой аппетит, тошнота, головная боль), а у некоторых больных с наличием симптомов геморрагического синдрома. У 23 больных I группы уровень билирубина превышал 200 мкмоль/л, синдром интоксикации был ярко выражен, появились первые признаки геморрагического синдрома в виде кровоточивости десен, единичных петехий, гематомы в местах инъекций, и только у 3 больных показатель протромбинового индекса снижался ниже 70%.

Средний уровень общего билирубина у больных без СЗЖКТ составил  $203,8 \pm 11,8$  мкмоль/л и колебался от 155 до 380 мкмоль/л при выраженной интоксикации (общая слабость, снижение трудоспособности, плохой аппетит, тошнота, головная боль), а у некоторых больных с наличием симптомов геморрагического синдрома. У 7 больных II группы уровень билирубина превышал 200 мкмоль/л, синдром интоксикации был ярко выражен, появились первые признаки геморрагического синдрома в виде кровоточивости десен, единичных петехий, гематомы в местах инъекций, и только у 2 больных показатель протромбинового индекса снижался ниже 70%. У всех больных заболевание протекало с цитолитическим синдромом достоверно не отличающимся во всех группах обследованных.

Уровень щелочной фосфатазы у больных с тяжёлой формы ВГА в группе больных с СЗЖКТ составил  $365,1 \pm 6,1$  Ед/л, в группе без СЗЖКТ составил  $338 \pm 4,3$  Ед/л. Значение СОЭ в общей группе составило  $11,46 \pm 0,94$  мм/ч.

Изучая выраженность степени эндогенной интоксикации установлено что уровень СМП в общей группе составил  $31,8 \pm 0,6$  усл.ед.

У больных тяжёлой формой ВГА без наличия сопутствующих заболеваний со стороны ЖКТ уровень СМП в плазме крови составил  $28,8 \pm 0,5$  усл.ед. На 10 сутки после терапии больных уровень СМП снизился до  $17,8 \pm 3,2$  усл.ед. Значение СОЭ составило  $7,5 \pm 0,4$  мм/ч.

Сравнительный анализ вышеизложенных клинических показателей, а также СМП позволяет считать, что у больных тяжёлой формой ВГА без наличия сопутствующих заболеваний со стороны ЖКТ повышение СМП в крови более чем в 2,0 раза указывает на развитие умеренной эндогенной интоксикации. Из этого следует, что основным источником эндогенной интоксикации у больных в данной группе является ткань печени.

Одинаковая степень повышения уровня СМП и амилазы крови до  $134,7 \pm 4,5$  Ед/л у 7 (23,3%), выраженный перепузырный отёк на УЗИ у всех больных I группы, а также наличие калькулёзного холецистита у 4 (13,3%) больных, наличие у больных сопутствующих заболеваний со стороны ЖКТ в виде хронического гастрита и панкреатита (средний уровень амилазы при поступлении был в пределах нормы) у 11 (36,7%) больных, язвенной болезни желудка и 12 перстной кишки у 4 (13,3%) с неоднократным лечением в анамнезе у гастроэнтеролога, дискинезии желчевыводящих путей в анамнезе у 4 (13,3%) больных, говорит о том, что в данных органах поражения (желудок, 12 перстный кишечник, желчный пузырь и поджелудочная железа) имеют место выраженные процессы воспаления, деструкции клеток и эти органы в совокупности с печёночной тканью в равной степени являются источником эндогенной интоксикации

организма. То есть, у больных тяжёлой формой ВГА тяжесть течения заболевания и частота проявлений сопутствующих заболеваний со стороны ЖКТ являются факторами взаимно обуславливающими и взаимно усугубляющими.

Установлено, что у больных с тяжелой формой вирусного гепатита А, протекающего на фоне заболеваний органов пищеварения отмечается пролонгирование диспепсического синдрома и задержка выздоровления больного.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Беляева Н.М. Вирусные гепатиты - прошлое и будущее. Русс мед журн.2009;4 (2): 39-42.
2. Карякина Е.В., Белова СВ. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клин. лаб. диаг. - 2004. - № 3. - С. 4-8.
3. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. СПб,1995.

#### **РЕЗЮМЕ**

### **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЁЛОЙ ФОРМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А С НАЛИЧИЕМ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Изучены клиничко-лабораторные особенности тяжёлой формы вирусного гепатита А с наличием сопутствующей гастроэнтерологической патологией. Выявлено, что у больных тяжелой формой вирусного гепатита А, протекающего на фоне заболеваний органов пищеварения отмечается пролонгирование диспепсического синдрома.

#### **ХУЛОСА**

### **ОШҚОЗОН ИЧАК ТРАКТИ ЙЎЛДОШ КАСАЛЛИКЛАРИ БЎЛГАН ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ А ОҒИР ШАКЛИНИНГ КЛИНИК КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ**

Вирусли гепатит А нинг оғир формаси билан бир қаторда унинг гастроэнтерологик паталогиясининг клиника-лабараторик хусусиятлари ўрганилди.

Вирусли гепатит А оғир формаси билан оғриган беморларда хазм қилиш органларининг пролонгирланган диспепсик синдроми кузатилиши аниқланган.

#### **SUMMARY**

### **FEATURES OF A HEAVY FORM OF VIRAL HEPATITIS A WITH EXISTENCE BY THE ACCOMPANYING GASTROENTEROLOGY PATHOLOGY**

Clinical -laboratory features of a heavy form of viral hepatitis A with existence by the accompanying gastroenterology pathology are studied. It is revealed that at patients with a heavy form of the viral hepatitis A proceeding against diseases of the digestive system prolongation of a dyspepsy syndrome is noted.

**ОЦЕНКИ РИСКА В СВЕТЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ  
ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ  
БЕЗОПАСНОСТИ ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОЦЕССА**

**Махмудова Д.И., Халилова Г.М., Муллаева Л.Д.,**

**Мирзамухамедов Д.М., Рахимов А.Х.**

**Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр педиатрии (РСНПМЦ Педиатрии) МЗ РУз**

**Ключевые слова:** дети, иммунопрофилактика, поствакцинальные реакции и осложнения

Проблема оценки условного риска развития неблагоприятных последствий после вакцинации вызывает особый интерес и заслуживает всестороннего изучения. Риск и его адекватная оценка в иммунопрофилактике имеет значение как важная составная часть теории и практики управления рисками [3,5].

При оценке результатов вакцинации на уровне популяции определение «неадекватная реакция» следует понимать шире, включая в него, наряду с поствакцинальными реакциями и осложнениями, иммунный ответ, не обеспечивающий защиту от инфекционного заболевания, с целью профилактики которого применяется данная вакцина.

Полностью избежать риска практически невозможно, но, зная меры повышения эффективности профилактики рисков и обеспечения безопасности вакцинации, возможно, снизить их угрозу, уменьшить действие неблагоприятных факторов и увеличить адекватный ответ на иммунизацию [1,6].

Оценивая риск неадекватного иммунного ответа на вакцинацию необходимо проведение его анализа с целью разработки стратегии и системы управления данными рисками. В литературе приведены объективные данные, свидетельствующие о гиперболизированном восприятии значения поствакцинальных реакций (ПВР) и поствакцинальных осложнений (ПВО), создающее серьезное препятствие в обеспечении адекватного уровня своевременного охвата вакцинацией подлежащего контингента [2,4]. В Узбекистане эта проблема ранее не изучалась.

В республике достигнуты определенные успехи в предупреждении рисков неблагоприятных последствий на вакцинацию. Однако работ в направлении повышения эффективности иммунопрофилактики детей групп риска недостаточно.

Целью разработки любой модели управления риском является обеспечения успешного функционирования рискованного проекта. В иммунопрофилактике эта цель может быть достигнута за счет решения следующих основных задач:

- выявление возможных рисков неэффективности иммунизации
- предупреждение развития поствакцинальных патологических состояний
- снижение потерь, связанных с данными рисками (снижение не иммунной прослойки среди вакцинированных, снижение уровня охвата из-за гипертрофированного восприятия возможности возникновения ПВО и ПВР).

Учитывая вышеизложенное, **целью исследования** явилось оценка риска развития чрезмерного иммунного ответа на вакцинацию у детей.

### **Материалы и методы исследования.**

Для решения поставленной цели проведен ретроспективный анализ медицинской документации РСНПМЦ Педиатрии у 220 детей (истории развития ребенка (ф. 112/у); медицинской карты ребенка (ф. 026/у); медицинской карты амбулаторного больного (ф. 025-87)) обратившихся за медицинской помощью после проведения профилактических прививок согласно национальному календарю (СанПИН), анализ о ПВО и ПВР с указанием возраста (дата рождения), вида прививок (все сделанные в этот день прививки, их паритет), серия вакцины, дата прививки, характер реакций, преморбидный фон, исход (дата прекращения ПВР, госпитализация и т.д.). У данной категории детей был проведен анализ клинического наблюдения и лабораторного обследования поствакцинального периода. Клинико-лабораторный анализ является основным при постановке диагноза. Данный анализ позволяет дифференцировать вакцинальный процесс от ПВО и заболеваний в поствакцинальном периоде не связанных с вакцинацией (аллергологические и неврологические осложнения, другие заболевания в поствакцинальном периоде требующие расследования).

### **Результаты исследований.**

Оценка риска развития чрезмерного иммунного ответа на вакцинацию путем ретроспективного изучения медицинской документации Центра Педиатрии за 15 лет детей, обратившихся по поводу патологических состояния после проведения профилактических прививок показала, что причиной госпитализации данной категории детей в большинстве случаев явились интеркуррентные заболевания и обострение фоновых заболеваний (50,1%). Только в 49,9% причиной патологического течения поствакцинального периода явились истинные поствакцинальные реакции и осложнения. То есть не отмечалось причинно-следственной связи неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде с проведенной прививкой. «После вакцинации – еще не значит, что в результате вакцинации». Этот тезис, к сожалению, часто забывается докторами, а исторический страх перед прививкой заставляет диагностировать ПВО в самых разных клинических ситуациях

В наших исследованиях частота патологических состояний, развившихся после введения отдельных видов вакцин, была выше в структуре реакций и осложнений группы наблюдавшихся детей получивших АКДС (ПВР у 63,6% и ПВО у 36,4%) и вакцинацию против кори (ПВР у 62,9% и ПВО у 37,1%).

В структуре рискованных состояний по ПВР/ПВО в 44,5/41,1% составили дети с перинатальным поражением ЦНС, 31,5/25,0% с аллергическими заболеваниями 9,6/8,3% дети с состоянием после тяжелых форм бактериальных инфекций. Сравнительный риск развития неблагоприятных последствий после иммунизации (ПВО и ПВР, наиболее высок у детей с перинатальным поражением ЦНС после АКДС вакцинации (очень часто  $\geq 10\%$ ), и у детей с аллергическими заболеваниями после иммунизации против кори (часто  $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ). Это подтверждает положение о том, что большинство побочных реакций на АКДС вакцину обусловлено коклюшным компонентом, а на вакцину против кори на вещества, присутствие которых в вакцине обусловлено технологией их производства (гетерологичные белки, антибиотики).

В результате проведения анализа рисков (рис. 1) выявляется соотношение составляющих комплексного понятия неблагоприятных последствий после иммунизации, вероятность их наступлений и последствий. После сравнения полученных значений

данных рисков с предельно допустимыми, вырабатывается стратегия управления риском и на этой основе – меры предотвращения и уменьшения риска развития неблагоприятных последствий вакцинации и повышения эффективности вакцинации.



Рис. 1 Схема анализа риска неадекватного иммунного ответа на вакцинацию

## **Обсуждение.**

Таким образом, при решении проблем безопасности иммунизации необходимо учитывать и оценивать вероятность критических ситуаций. Практически невозможно избежать риска вообще, однако важным является по возможности его максимальное снижение. Согласно нашим исследованиям, детям со среднетяжелым и тяжелым перинатальным поражением ЦНС, перенесшими тяжелые формы бактериальных инфекций и детям с аллергическими заболеваниями в плане вакцинации необходим индивидуальный подход. Индивидуальный подход данной категории детей (оценка состояния ребенка и его адаптивных реакций) перед проведением профилактических прививок снижает риск развития патологических состояний в поствакцинальном периоде.

Диагностика неблагоприятных проявлений в поствакцинальном периоде, особенно ПВР и ПВО, которые относятся к категории наиболее сложно диагностируемых, представляет собой действительно серьезную проблему в связи с отсутствием четкой границы между клиническими проявлениями данных патологических состояний. Во многих случаях причинную зависимость между вакциной и побочной реакцией могут усиливать вид вакцины, число введенных доз, возраст вакцинируемого, тяжесть перенесенных заболеваний и другие факторы.

Постановка диагноза ПВО настраивает врача на выжидательную тактику, резко снижая диагностическую и терапевтическую активность. В ряде случаев это может привести к трагическому исходу, поскольку отсутствие своевременной этиотропной терапии при бактериальной инфекции (пневмония, менингит), хирургического вмешательства (инвагинация кишечника) делает прогноз заболевания очень серьезным. Это указывает на необходимость тщательного обследования всех детей с диагнозом «реакция на прививку», чтобы своевременно диагностировать интеркуррентное заболевание и назначить адекватное лечение, особенно у детей с нарушениями в состоянии здоровья.

### **Выводы:**

1. Оценка риска развития ПВР и ПВО позволяет выяснить истинные причины возникновения патологических состояний после вакцинации и разработать рекомендации по мерам их профилактики.
2. Для детей имеющих риск развития патологических состояний после вакцинации необходимо составлять индивидуальный график иммунизации и проводить его с использованием мер профилактики поствакцинальных осложнений.

## **ЛИТЕРАТУРА**

- 1 Зайков С. В., Катиллов А. В. Поствакцинальные осложнения у детей и возможные пути их профилактики // Дитячий лікар. - 2013. - №2. С. 17-24
2. Каплина С.П., Балацкая Г.М. Эффективность и безопасность вакцинации против кори, паротита и краснухи у детей с патологией нервной системы // Ж. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2011, № 3 –С.57-60
3. Медуницын Н. В., Миронов А. Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации // Вопросы вирусологии. Приложение 1. - 2012. – 51 с.
4. Мониторинг событий поствакцинального периода. / Львова И. И. и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни, 2004, № 5, С. 19-22.

5. Проблема поствакцинальных осложнений / Федоров А.М., Таточенко В.К., Вундцеттель Н.Н., Озерецковский Н.А. // Медицинский научный и учебно - методический журнал 2.N 25 [апрель 2005 года]- С.193 - 209.
6. Таточенко В. К. Безопасность вакцинации: современные данные // Журнал: Педиатрическая фармакология. – 2007. - Том 4, №3. – С. 73-79.

### РЕФЕРАТ

Оценивая риск неадекватного иммунного ответа на вакцинацию необходимо проведение его анализа с целью разработки стратегии и системы управления данными рисками. Риск развития неблагоприятных последствий после иммунизации наиболее высок у детей с перинатальным поражением ЦНС после АКДС вакцинации, и у детей с аллергическими заболеваниями после иммунизации против кори. Общее состояние вакцинируемого ребенка, его адаптивные реакции являются основанием для дифференцированного применения индивидуализированных подходов к вакцинации данной категории детей с позиций приоритетности обеспечения максимального охвата и минимализации риска неблагоприятных последствий после иммунизации.

### ХУЛОСА

Эмлашдан кейин юзага келадиган ноадекват иммун жавобни бахолашда бу хавфларни тахлил қилиш орқали уларни бошқаришни стратегияси ва тизимларини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқдир. Иммунизация кейин юзага келадиган ножўя оқибатлар АКДС-эмлашдан сўнг марказий асаб тизимини перинатал зарарланиши бор болаларда учраш хавфи юқори бўлиб, аллергия касаллиги бор болаларда бу хавф қизамиқга қарши эмлашда юқоридир.

Эмлаш ўтказилаётган болаларнинг умумий аҳволи унинг адаптив реакцияларига бевосита боғлиқ бўлиб мазкур гуруҳга қирувчи болаларга эмлаш ўтказишнинг индивидуал дифференциал ёндошувига асос бўлиб хизмат қилиши керак, бу эса ўз навбатида эмлашнинг максимал қамраб олишига ҳамда ножўя таъсирларини минимал бўлишига хизмат қилади.

### SUMMARY

Assessing the risk of an inadequate immune response to a vaccine necessary to carry out its analysis in order to develop strategies and data management risks. The risk of adverse events following immunization is highest in children with perinatal lesions of the central nervous system after DPT vaccination in children with allergic diseases following immunization against measles. The general condition of the vaccinated child's adaptive reactions are the basis for the differentiated application of individualized approaches to vaccination of this category of children with priority positions to maximize coverage and minimize the risk of adverse events following immunization.

УДК: 616.981.49

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАЧАЛЬНОГО ПЕРИОДА  
САЛЬМОНЕЛЛЁЗА, ВЫЗЫВАЕМОГО S. TYPHIMURIUM**  
Мирзакаримова Д.Б., Юльчибаев М.Р., Юлдашев Я.М., Усарова С.А.  
Андижанский государственный медицинский институт

**Ключевые слова:** инфекция, сальмонеллёз, симптоматика, энтероколит.

**Актуальность работы.** До сих пор удельный вес сальмонеллёза в заболеваемости кишечными инфекциями у детей остаётся высокой.

Несмотря на многочисленные исследования, ряд вопросов слабо изучены. Так, мало исследована симптоматика начального периода, что весьма затрудняет дифференцирование сальмонеллёза от других желудочно-кишечных заболеваний.

**Цель исследования** - изучить клинические особенности сальмонеллёза, вызываемого *S. Typhimurium*, у детей различного возраста с акцентом на начальный период.

**Материалы и методы исследования.** Нами за период с 2008 по 2015 год проанализированы 271 история болезни детей с сальмонелллезной инфекцией, вызванной *S. Typhimurium*. Диагноз сальмонеллёза у этих больных был подтверждён бактериологически в 55%, бактериологически и серологически – 45 % случаев. По возрасту больные распределялись следующим образом: до 6 мес. – 37 человек (13,6%), 6-12мес. – 61 человек (22,5%), 1-3 года – 127 человек (46,9%), старше 3 лет -46 человек (17,0%). У всех детей отмечен контактно-бытовой путь инфицирования.

**Результаты исследования.** Изучение начального периода (3-4 дня) позволило выделить два основных варианта заболевания.

Первый вариант, характеризуется симптомами поражения органов дыхания (гриппоподобная форма сальмонеллёза) выявлен у 47,7% детей. Заболевание начиналось остро: у большинства детей (78,4%) была субфебрильная температура, одновременно появлялись одышка, цианоз губ, мочек ушей и носогубного треугольника, а также сухой кашель с астмотоидным компонентом, эмфизематозное вздутие грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного звука, мелкие и среднепузырчатые хрипы. Данная симптоматика нарастала в течении 2 - 3 дней, характер стула и частота дефекаций при этом не изменялись. Лишь через 2-3дня от начала заболевания на фоне развившейся «респираторной» симптоматики изменялся характер стула, в нём появлялись примеси слизи и зелени, имеющей окраску шпината (цвет болотной тины) и крови. Кровь в стуле отмечен почти у 1/3 детей, в большинстве случаев её было незначительное количество («прожилки») и лишь у нескольких детей её было столько, что приходилось дифференцировать сальмонеллёз от других заболеваний (инвагинации, травмы кишечника). К 3-4 дню кишечный синдром достигал такого развития, что это дало возможность у 57,8 % детей диагностировать энтероколит, у 17,4% - энтерит, у 9,7% - гастроэнтерит и у 15,1% - гастроэнтероколит. Респираторный синдром в первые дни болезни затруднял постановку диагноза сальмонеллёза. Диагностировались обычно острая респираторная инфекция, грипп, мелкоочаговая пневмония, и лишь появление «кишечной» симптоматики наводило на мысль о сальмонеллёзе или другой кишечной инфекции.

Второй вариант начального периода сальмонеллёза, отмеченный у 52,3% детей, проявлялся симптомами желудочно-кишечного заболевания. В 1-й день болезни у 32,1% детей возникали одно-двухкратная рвота и жидкий стул (3-5 раз). У 67,9% детей заболевание началось с повышения температуры и ухудшения стула, в котором появлялись примеси слизи, зелени, у 9,3% больных – крови в виде прожилок. В ближайшие 2-3 дня симптоматика нарастала, учащался стул, повышалась температура, развивались симптомы нарушения водно-солевого баланса. Для сальмонеллёза не

характерен «стул без счета». Так, у 13,5% детей частота стула не превышала 3-4 раза в сутки, у 23,7% - 5-6 раз, у 20% - 7-8 раз, у 25% - 8-10 раз, у 17,8% - 10-15 раз. Поражение толстой кишки доминировало в клинике кишечного синдрома. У 69,9% детей проявлялось не только в наличие слизи, зелени и гноя в стуле, но и нередко (почти у 1/3 детей) в появлении крови в виде прожилок, а у некоторых в виде кишечного кровотечения. Спазм сигмовидного отдела толстой кишки, паретическая слабость ануса отмечены у всех больных, у некоторых наблюдались зияние ануса и потужный синдром. Таким образом, «кишечный» синдром максимального развития достигал к 3-4 дню болезни. К этому же времени появлялась реальная возможность оценить локализацию воспалительного процесса. У 69,9% детей сформировался синдром энтероколита, у 18,3% - энтерита, у 6,2% - гастроэнтерита и у 5,6% - гастроэнтероколита, что касается «респираторной» симптоматики, то у многих детей (37,4%) она определялась довольно отчётливо, особенно у грудных детей, но не определяла тяжесть состояния. «Чистый» гриппоподобный вариант (без дисфункции кишечника) не обнаружен ни разу.

Обращает на себя внимание, что у детей грудного возраста сальмонеллёз чаще всего проявлялся симптомами респираторной инфекции, у более старших детей симптомами кишечной инфекции. На основании изучения симптомов поражения кишечника и органов дыхания, характера температурной реакции, симптомов интоксикации (вялость, беспокойство, судороги, степень обезвоживания, состояние гемодинамики и др.) устанавливали тяжесть заболевания.

**Выводы.** К лёгкой форме сальмонеллёза, которая диагностировалась у 18% детей, отнесены те варианты, при которых состояние больных было нарушено незначительно, температура не превышала 38,5°C, стул был не чаще 5-6 раз в сутки, явления гемоколита, эксикоза и нарушения гемодинамики отсутствовали.

При среднетяжёлой форме сальмонеллёза (58%) почти у всех детей (87%) отмечены повышение температуры до 38,5°C, расстройство стула (энтероколит, гастроэнтероколит), частый стул (7-9 раз), одно-двухкратная рвота (43,4%), умеренно выраженный гемоколитический синдром (39%). Кроме этого, почти у половины больных (47,2%) наблюдались признаки поражения органов дыхания, умеренно выраженная одышка, цианоз лица и губ, жесткое дыхание и коробочный оттенок перкуторного звука. При среднетяжелой форме у 27,8% детей обнаружены явления эксикоза 1-степени.

Тяжёлая форма сальмонеллёза (28%) характеризовалась наиболее разнообразной симптоматикой, симптомы интоксикации были выражены наиболее ярко, развивались гемодинамические нарушения (вазомоторный коллапс, сердечная недостаточность и др.). Почти у половины больных (46,2%) имелись симптомы гемоколита и нарушения водно-солевого баланса.

Нейротоксический синдром обнаружен у 6,7% детей. У детей грудного возраста тяжесть состояния была обусловлена, главным образом, поражением органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, у более старших детей – поражением желудочно-кишечного тракта. При этом, тяжелые формы болезни чаще всего регистрировались у детей грудного возраста. К возрастным особенностям клиники начального периода следует отнести высокую частоту гемоколитического синдрома у грудных детей. Так, у детей в возрасте 1-3 мес. гемоколит отмечен в 32,2% случаев, 3-6 мес. – в 34,7%, 6-9мес – 29,2%, 9-12мес - 25,7%, 1-3лет – в 16,3%, 3-7 лет – в 9,5% и у детей старше 7 лет – в 4,9%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдукодиров Х.А., Магзумов Х.Б. Принципы ранней и диф. диагностики заболеваний протекающих с синдромом диареи, Ташкент. 1993г.
2. А.К.Белоусова, В.Н. Дунайцева. Инфекционные болезни- Ростов-на-Дону, 2006 г.
3. В.С.Васильев, В.И.Комар, В.И. Цыркунов Практика инфекциониста –Мн. Высш.ШК.,1992г.-495с.
4. С.Н. Соринсон. Инфекционные болезни в поликлинической практике. Руководство для врачей – СПб; Гиппократ,1993г.-320с.
5. И.К. Мусабаев, Э.И.Мусабаев Искусство, методы врачевания и дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний. Ташкент 1999г.

## ХУЛОСА

### **S. TYPHIMURIUM TOMONIDAN CHAKIRILUVCHI SALMONELLĖZNING BOŞLANĖIÇ DAVRI KLINIKASINING XUSUSIYTLARI**

**Мирзакаримова Д.Б., Юльчибаев М.Р., Юлдашев Я.М., Усарова С.А.**

Ҳозиргача болалар ўртасида ичак инфекциялари касалликлари орасида салмонеллѐзнинг тарқалиши юқори кўрсаткичларда қолмоқда. Қатор илмий изланишлар ўтказилишига қарамасдан, кўп саволлар очиқлигича қолиб кетмоқда. Булар қаторида салмонеллѐзнинг бошланғич даври симптоматикаси бўлиб, у салмонеллѐзни бошқа ошқозон-ичак касалликларидан дифференциал диагностика қилишни қийинлаштиради.

## SUMMARY

### **CLINICAL PECULIARITIES OF THE INITIAL PERIOD OF SALMONELLOSIS TYPHI MURIUM IN CHILDREN**

**Mirzakarimova D.B., Yulchibayev M.R., Yuldashev Y.M., Usarova S.A.**

The clinical picture of the initial period of salmonellosis caused by *S.typhi murium* in children of different age was studied in infants the disease most often manifested itself in symptoms with involvement of the respiratory organs; “intestinal” symptoms appeared later. In older children the disease started with symptoms affecting the gastro – intestinal tract.

УДК:616:981.42

### **НЕКОТОРЫЕ ИММУНО-ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТРОГО БРУЦЕЛЛЕЗА**

**Миррахимова Н.М., Ахмедова Х.Ю., Азимов Ш.Р.**

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

**Ключевые слова:** Бруцеллез, иммунология, НСТ-тест, ФМАН, АСЛ,

Проблема бруцеллеза в республиках Средней Азии, в частности в Узбекистане, и в настоящее время продолжает оставаться актуальной и занимает видное место в краевой патологии (4).

По мнению большинства исследователей, развитие инфекционной патологии зависит от состояния иммунной системы и характера иммунного ответа. В условиях значительного изменения клинического течения бруцеллеза, дальнейшее изучение

иммунитета актуально с позиций клиники. Это относится прежде всего к исследованиям, в ходе которых устанавливается взаимосвязь иммунитета и особенностей клинического течения хронического бруцеллеза (3,4,5).

Спонтанное выздоровление от бруцеллеза наблюдается очень редко. Особо сложную проблему создаёт высокая частота формирования хронического инфекционного процесса в исходе острого бруцеллеза. Хроническое рецидивирующее течение бруцеллеза со временем неизбежно приводит к инвалидизации людей зачастую в молодом и работоспособном возрасте. Своевременно поставленный диагноз острого бруцеллеза обеспечивает успех лечения только при адекватной этиотропной терапии и иммунокоррекции (4).

Исследования, проведенные в последние годы в НИИЭМИЗ, под руководством д.м.н., профессора Н.Г.Гулямова показывают, что для оценки неспецифического звена иммунной реакции организма в ответ на антигенное воздействие широко применяются цитохимические методы определения функционально-метаболической активности нейтрофилов крови в НСТ-тесте, а для оценки специфического звена клеточного иммунитета при инфекционных заболеваниях все более широкое применение находит метод количественного определения в крови антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных относительно антигена возбудителя (2). Результаты проведенных исследований показывают высокую значимость фагоцитарного звена в запуске иммунологических механизмов и формировании адекватной иммунной реакции организма, а также высокие коррелятивные связи АСЛ с показателями эффекторного звена иммунитета, изучение ФМАН и АСЛ представляется наиболее объективным и информативным подходом в оценке вторичного иммунодефицита, клинического варианта течения и прогнозирования исходов болезни, а также для оценки эффективности проводимой терапии при инфекционных заболеваниях (1,2,6,7).

В связи с чем, целью данного исследования явилось изучение у больных острым бруцеллезом иммунологических и цитохимических показателей в динамике заболевания.

**Материал и методы исследования.** Изучение функционально-метаболической активности нейтрофилов (ФМАН) в НСТ-тесте и антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных к антигену (АГ) бруцелл проводили в динамике заболевания у 107 больных острым бруцеллезом.

Изучение ФМАН по НСТ-тесту проводили по методу Parket al. в модификации Шубича М.Г. и Медникова В.Г.(6,7). НСТ-тест позволяет суммарно определить активность внутриклеточных метаболических ферментов, которые отражают фагоцитарную активность нейтрофилов. Принцип метода состоит в том, что нитросинийтетразолий представляет собой окислительно-восстановительный индикатор, который поступая в фагоцитирующие клетки, подвергается восстановлению до нерастворимого формазана под влиянием оксидаз свободных нуклеотидов НАДН и НАДФН. Этот тест отражает степень кислородозависимости метаболизма нейтрофила в реакции фагоцитоза.

Методизучения АСЛ к АГ бруцеллопределен ведущим значением специфического реагирования иммуноцитов на антигены микробного фактора в динамике иммунного ответа при бруцеллезе и тесной сопряженностью этого процесса с метаболическим статусом лимфоцитов. При наличии во внутренней среде АГ бруцелл дифференцируются и циркулируют в крови лимфоциты, несущие на поверхности мембраны рецепторы,

обладающие способностью специфически связываться с АГ бруцелл. Эти лимфоциты называются антигенсвязывающими лимфоцитами, специфически сенсibilизированными к АГ бруцелл. Сущность метода заключается в том, что лимфоциты больного инкубируются с эритроцитами 0(1) группы крови с фиксированными на поверхности мембраны АГ бруцелл. Рецепторы поверхности лимфоцитов специфически связываются с антигеном возбудителя поверхности эритроцитов, то есть образуют “розетки” из связанных лимфоцитов и эритроцитов. Далее на окрашенных мазках подсчитывается процентное количество связанных лимфоцитов по отношению к общему пулу. Определение АСЛ проводили по методу Гариб Ф.Ю. с соавторами (1) с использованием стандартных бруцеллезных диагностикумов.

**Полученные результаты.** Анализ динамики проведенных исследований показал довольно разноречивые данные у обследованных больных, которые явились основанием для разделение всех больных на 2 группы. 1 группу составили больные острым бруцеллезом, у которых динамика показателей АСЛ к АГ бруцелл в период декомпенсации заболевания характеризуется резким повышением их содержания в крови до  $8,74 \pm 0,41\%$ , где степень повышения составила ИИ=8,32 раза (индекс индукции) по отношению к показателю у здоровых лиц ( $1,05 \pm 0,15\%$ ). (Примечание: у здоровых лиц выявление содержания АСЛ к антигену какого-либо возбудителя в пределах до 2% признано считать результатом неспецифической реакции, то есть отрицательным результатом. Диагностическим показателем считается повышение содержания в крови АСЛ к АГ возбудителя до 3-4 % и более). К периоду субкомпенсации их показатели возрастают еще более и достигают максимальных величин  $13,20 \pm 0,50\%$ . К периоду компенсации показатели АСЛ к АГ бруцелл претерпевают резкое снижение (почти в 3 раза по отношению к периоду субкомпенсации) до  $4,77 \pm 0,42\%$ , что все еще несколько выше показателей здоровых лиц (табл. 1).

2 группу составили больные, у которых в периоды декомпенсации и субкомпенсации бруцеллеза динамика АСЛ к АГ возбудителя характеризуется значительно слабой степенью повышения показателей - до  $6,42 \pm 0,45\%$  и  $6,72 \pm 0,36\%$  соответственно против  $8,74 \pm 0,41\%$  и  $13,20 \pm 0,50\%$  также соответственно значений в 1 группе. К периоду компенсации показатели АСЛ к АГ бруцелл в этих группах отличаются даже по направленности динамики, т.е. в 1 группе отмечено резкое снижение содержания данного показателя (до  $4,77 \pm 0,42\%$ ), тогда как во 2 группе отмечено существенное повышение АСЛ к АГ бруцелл до  $8,67 \pm 0,35\%$ .

Изучение динамики показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов в НСТ-тесте в этих группах показало, что динамика показателей НСТ-теста в 1 группе также обладают периодичностью, направленность и степень выраженности изменений при этом также имеют закономерную зависимость от периодов клинического течения заболевания.

Так, в период декомпенсации клинических проявлений бруцеллеза изменения показателей НСТ-теста характеризуется высокой степенью повышения - до  $2,61 \pm 0,29$  усл.ед. против  $0,49 \pm 0,05$  усл.ед. у здоровых, где степень повышения ИИ=5,33 раза. К периоду субкомпенсации заболевания динамика НСТ-теста характеризуется высокой степенью понижения показателей - ИИ=2,81. В период компенсации в динамике НСТ-теста отмечается дальнейшее снижение показателей, хотя выраженное в меньшей

степени (ИС=1,28 раза). При этом показатели все же превышают таковые у здоровых лиц (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Динамика показателей ФМАН в НСТ-тесте и АСЛ к АГ бруцелл при остром бруцеллезе**

показатели	Здоровые (контроль) n = 24	В числителе – 1 группа( n = 35) В знаменателе – 2 группа (n = 72)		
		Периоды течения бруцеллеза		
		Период декомпенсации	Период субкомпенсации	Период компенсации
<b>Значение показателей антигенсвязывающих лимфоцитов к антигену бруцелл (M±m %)</b>				
<b>АСЛ к АГ бруцелл</b>	1,05±0,15	<u>8,74±0,41*</u>	<u>13,20±0,50*</u>	<u>4,77±0,42*</u>
		6,42±0,45*	6,72±0,36*	8,67±0,35*
<b>Значения показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов в НСТ-тесте (M±мусл.ед.)</b>				
<b>НСТ-тест</b>	0,49±0,05	<u>2,61±0,29*</u>	<u>1,38±0,31*</u>	<u>0,34±0,18</u>
		0,55±0,21	1,25±0,22*	2,32±0,20*

Примечание: \*- достоверность различий между показателями у выздоровевших и острых (p<0,05-0,001)

Итак, при бруцеллезе в 1 группе, динамика показателей НСТ-теста свидетельствует о максимальном повышении метаболической и фагоцитарной активности нейтрофилов крови в период декомпенсации и интенсивном снижении активности в период субкомпенсации заболевания. От периода субкомпенсации к периоду компенсации показатели НСТ-теста имеют тенденцию к дальнейшему снижению, но при этом несколько превышают показатели у здоровых лиц.

Динамика показателей НСТ-теста во 2 группе больных острой формой бруцеллеза динамика показателей НСТ-теста имела свои закономерности. В период разгара клинических проявлений отмечено повышение показателя НСТ-теста, однако в отличие от больных в 1 группе интенсивность возрастания активности была более чем в 2 раза меньше (табл. 1). К периоду субкомпенсации, в отличие от показателей 1 группы, у больных во 2 группе отмечается дальнейшее повышение показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов крови и достигают максимальных значений в период компенсации – 1,25±0,22 усл.ед. против 1,38±0,31 усл.ед. 1 группы больных и 0,49±0,05 усл.ед. у здоровых лиц.

Итак, в отличие от динамики показателей в 1 группе больных, во 2 группе показатели АСЛ к АГ бруцелл имеют совершенно обратную динамику изменений: имея слабую степень повышения в период декомпенсации и субкомпенсации болезни, существенно повышаясь к периоду компенсации достигают– 2,32±0,20 усл.ед. против 0,34±0,18 усл.ед. в 1 группе и 0,49±0,05 усл.ед. у здоровых лиц.

Согласно исследованиям ряда авторов по изучению показателей антигенсвязывающих лимфоцитов к АГ бруцелл и функционально-метаболической активности нейтрофилов при остром патологическом процессе с формированием различных исходов (выздоровление, переход в хронические формы) выявлено, что

отсутствие периодичности в изменениях в течении острого инфекционного процесса приводит к переходу в хронические формы заболевания.

**Вывод.** Результаты проведенных исследований показывают, что во 2 группе больных острым бруцеллезом особенностью динамики показателей функционально-метаболической активности нейтрофилов крови в НСТ-тесте и антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированные к АГ бруцелл, является отсутствие периодичности в изменениях, достижение максимальных значений к периоду субкомпенсации, что свидетельствуют о продолжающемся существенном антигенном воздействии на систему иммунитета в данный период острого бруцеллеза и указывают на возможность формирования в этой группе больных хронического инфекционного процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гариб Ф.Ю. Методы изучения субпопуляций лимфоцитов у человека при патологических состояниях. // Ф.Ю.Гариб, М.В. Залялиева Методические рекомендации. – Ташкент. – 1989.-7 с.
2. Гулямов Н.Г. Диагностическое значение показателей антигенсвязывающих лимфоцитов в оценке поражения органов при инфекционной и неинфекционной патологии / Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Далимов Т.К., Имамова И.А., Юлдашева Ф.З. //Ж.инфекция, иммунитет и фармакология.- 2005.-№3.-С.115-118
3. Желудков М.М.,Горшенко В.В., О.С.Хадарцев и др. Бруцеллез: современная эпидемиология и эпидемиологический надзор.// В сб. Материалы IX съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.-2007.-М.-том 1.-С.148-149.
4. Имомалиев У.Н., Косимов О.Ш. Сурункали бруцеллезни беморнинг ёшига нисбатан кечишининг алохида хусусиятлари // Инфекция, иммунитет ва фармакология.- Ташкент,2004.-«2.-С.83-85.
5. Нурпейсова А.Х. Клинико-лабораторные критерии диагностики и эффективности терапии хронического бруцеллеза: дисс. ... канд. мед.наук: Санкт-Петербург, 2009.- 171 с.
6. Нагоев Б.С. Модификация цитохимического метода восстановления нитросинеготетразолия. // Лаб. Дело. 1983. - №8.-С.7-11.
7. Pick E., Charon J., Mizel D., A rapid densitometric microassay for NBT reduction and application of the microassay to macrophage. // J. Reticuloendotel. Soc.- 1981.- v.30.- P. 581)

## РЕЗЮМЕ

### НЕКОТОРЫЕ ИММУНО-ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОСТРОГО БРУЦЕЛЛЕЗА

**Миррахимова Н.М., Ахмедова Х.Ю., Азимов Ш.Р.**

У 107 больных острым бруцеллезом, которые разделены на 2 группы, в динамике заболевания определены показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов (ФМАН) в НСТ-тесте и антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к антигену (АСЛ к АГ) бруцелл. Результаты проведенных исследований показывают, что во 2 группе больных острым бруцеллезом особенностью динамики показателей ФМАН крови в НСТ-тесте и АСЛ к АГ бруцелл, является отсутствие периодичности в изменениях, достижение максимальных значений к периоду

субкомпенсации, что свидетельствует о продолжающемся существенном антигенном воздействии на систему иммунитета в данный период заболевания и указывают на возможность формирования в этой группе больных хронического инфекционного процесса.

**SUMMARY**  
**SOME IMMUNOLOGICAL AND CYTOCHEMICAL INDICES**  
**IN ACUTE BRUCELLOSIS**

**Mirrakhimov N.M., AkhmadovaKh.Yu.**

107 patients with acute brucellosis were divided into 2 groups. Indices of functional and metabolic activity (FMAN) of neutrophils and antigen-binding lymphocytes specifically sensitizing to Brucella antigens (ABL- Brucella Ag) were detected in dynamic of the disease. Absence of periodicity in changes of NBT-test and ABL-Brucella Ag in the 2<sup>nd</sup> group of acute brucellosis, maximal values at the period of decompensation indicate persistent antigenic effect on immune system and possibility the development of chronic infectious process in this group of patient

**ХУЛОСА**  
**ЎТКИР БРУЦЕЛЛЕЗНИНГ ИММУНО-ЦИТОХИМИК**  
**КЎРСАТКИЧЛАРИ**

**Миррахимова Н.М., Ахмедова Х.Ю.**

Икки гуруҳга ажратилган 107 ўткир бруцеллез билан касалланган беморларда НСТ-теста нейтрофилларнинг функционал-метаболик фаоллиги (ФМНФ) ва бруцеллез антигенига сенсбиллашган антиген боғловчи лимфоцитларнинг (АБЛ) кўрсаткичлари ўрганилган. Олинган натижалар 2 гуруҳ беморларда ФМНФ ва бруцеллез АГ АБЛ кўрсаткичлари динамикасида даврийлик йуклиги, субкомпенсация даврида максимал кўтарилиши, организмнинг иммун тизимига антигеннинг таъсири давом этаётганлиги ва инфекция жароен сурункали шаклга ўтиш ихтимоли борлиги хақида далолат беради.

УДК 616.98:578.825.123-053.31

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**  
**У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА**

**Мулладжанова К.А., Юльчибаев М.Р., Тухтаназарова Н.С.**

**Андижанский государственный медицинский институт**

**Ключевые слова:** Цитомегаловирусная инфекция, внутриутробное инфицирование плода, ИФА, ПЦР.

В настоящее время эта тема вновь привлекает внимание врачей различных специальностей в свете возникших проблем перинатальной патологии и оппортунистических инфекций. Клинически манифестные формы ЦМВИ развиваются у лиц с иммунодефицитными состояниями (особенно при СПИДе), а также у новорожденных в связи с возрастными особенностями противовирусного иммунитета[2]. Повышенную восприимчивость к цитомегаловирусу (ЦМВ) и реактивацию латентной

инфекции у беременных исследователи также объясняют развитием физиологической иммуносупрессии. Особую опасность для плода представляет острая первичная ЦМВИ у беременной женщины[1, 3]

Различают врожденную и приобретенную цитомегалию. Врожденная цитомегалия часто протекает как генерализованная форма с поражением многих органов и систем. Приобретенная цитомегалия у детей раннего возраста протекает по типу мононуклеозоподобного синдрома, иногда с преимущественным поражением легких, желудочно-кишечного тракта, печени или как генерализованная форма. Как врожденная, так и приобретенная цитомегалия может протекать бессимптомно. Принято считать, что число манифестных и бессимптомных форм выражается как 1:10. Кроме того, по течению. Различают острую и хроническую цитомегалию. Инфицирование плода происходит от матери, страдающей локализованной формой или острой формой цитомегаловирусной инфекции. Вирус гематогенным путем попадает в плаценту и вызывает ее поражение. Новорожденные могут инфицироваться через молоко матери. Однако далеко не все инфицированные внутриутробно рождаются с манифестными признаками болезни. Чаще у новорожденных инфекция протекает латентно с гигантоклеточным метаморфозом в слюнных железах. С возрастом частота выявления цитомегаловирусных клеток снижается при одновременном увеличении числа лиц с наличием в крови антител к цитомегаловирусу. Гуморальный иммунитет ответ вырабатывается и при латентной инфекции в сыворотках появляются комплементсвязывающие и вируснейтрализующие антитела[4].

**Цель исследования.** Изучение течения цитомегаловирусной инфекции у детей грудного возраста.

**Материалы и методы.** За период с 2009 по 2015 г. под наблюдением отделения кишечной инфекции детской инфекционной больницы г. Андижана и диагностического центра находилось 74 детей в возрасте от 14 дней до 3 лет с различными проявлениями ЦМВИ. Для верификации диагноза, помимо общеклинических анализов, исследовали биохимические показатели, определяли серологические маркеры перинатальных инфекций, в том числе вирусов гепатитов В,С, ЦМВ методом ИФА. При необходимости определяли ДНК ЦМВ методом ПЦР. Этиологическую диагностику проводили с помощью динамического ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и нейросонографию (НСГ). Помимо обычных параметров, количественно оценивали соотношение долей, индекс I сегмента, гистоплотность паренхимы печени. Одновременно по такой же программе обследовали матерей.

**Результаты и обсуждение.** Матери всех детей были инфицированы ЦМВ и имелиотягощенный акушерский анамнез. Во время беременности 69 (93,4%) женщины перенесли различные формы респираторной инфекции, 3 (4,3%) отмечали недомогание и субфебрилитет в III триместре. С низкой к сроку гестации массой тела и признаками внутриутробной гипотрофии родились 59 (80%) детей. У 43 (59%) больных после рождения отмечался кожно – геморрагический синдром. У 19 (26%) новорожденных имелись дыхательные расстройства, эти дети впоследствии страдали частыми бронхолегочными заболеваниями. Основными причинами направления ребенка для обследования на ЦМВИ были гепатоспленомегалия, затянувшая желтуха, неврологическая симптоматика с соматическими нарушениями. Дети были впервые госпитализированы или направлены на гастроэнтерологический прием в возрасте от 14

дней до 5 мес. У 59 (80%) из них отмечалось затяжное течение желтухи новорожденных, которая начиналась, как правило, на 3-5-е сутки жизни и сохранялась до 1,5-2 месячного возраста. Преобладала неконъюгированная фракция билирубина. Поражение печени протекало по типу перинатального гепатита. Функциональные пробы печени были изменены у всех больных. У 48 (65%) детей количество эритроцитов и гемоглобина было снижено до уровня легкой и среднетяжелой степени анемии. Все дети находились под наблюдением невропатолога. Наиболее часто диагностировали синдром задержки психомоторного развития, гипертензионно-гидроцефальный синдром, несколько реже-синдром двигательных нарушений. При НСГ отмечались повышение эхогенности паренхимы мозга, ее неоднородность и зернистость, периваскулярная инфильтрация, проявления смешанной или наружной гидроцефалии. Относительной особенностью неврологических проявлений ЦМВИ являлась их резистентность к традиционной терапии (сосудистые, ноотропные, витаминные препараты). У ряда детей отмечалось волнообразное течение (неожиданное возобновление симптоматики, усиление выраженности внутричерепной гипертензии после периода благополучия), что по – видимому, соответствовало периоды латенции и реактивации ЦМВ.

При серологическом исследовании у детей первых 3 мес жизни во всех случаях обнаружены тела к ЦМВ класса IgG (65%), у 48 (65%) человек обнаружены также антитела к ЦМВ класса IgM. При обследовании детей старше 3 мес более регулярно обнаруживали антитела класса IgG с нарастанием их титра в парных сыворотках. У 28 (40%) больных проведено исследование сывороток крови методом ПЦР, у 12 (42%) больных выявлена ДНК ЦМВ. При серологическом обследовании матерей во всех случаях обнаруживали антитела к ЦМВ класса IgG, у 48 (65%) – класса IgM. В наблюдаемой группе детей отмечались следующие клинические проявления перинатальной ЦМВИ: врожденная гипотрофия, геморрагический синдром, желтуха, гепатит, неврологические расстройства, в основном задержка психомоторного развития и гипертензионно-гидроцефальный синдром, анемия. Поздняя диагностика приводила к позднему назначению лечения и низкой его эффективности.

#### **Выводы.**

1. Отягощенный соматический, акушерско-гинекологический анамнез, а также патологическое родоразрешение указывают на высокую вероятность внутриутробное инфицирование плода.
2. Результаты ПЦР на наличие маркеров ТОРЧ у детей до 1 года выявили высокую степень инфицированности детей, родившихся от матерей с хроническим латентно-текущими цитомегаловирусной инфекции.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ahlfors K., Ivarsson S., Harris S. et al. Zbl.Gynakol-1983-BD-105.s.1084- 1085.
2. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей-М.2001.С.11-33.
3. Самохин П.В. Цитомегаловирусная инфекция у детей-М.1987.
4. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей .М.1999. С.252-253.

#### **РЕЗЮМЕ**

#### **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

## **У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА**

**Мулладжанова К.А., Юльчибаев М.Р., Тухтаназарова Н.С.**

Нами было изучено течение цитомегаловирусной инфекции у детей грудного возраста. Для верификации диагноза, помимо общеклинических анализов, исследовали биохимические показатели, определяли серологические маркеры перинатальных инфекций, в том числе вирусов гепатитов В,С, ЦМВ методом ИФА. При необходимости определяли ДНК ЦМВ методом ПЦР. Этиологическую диагностику проводили с помощью динамического ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и нейросонографию (НСГ). В наблюдаемой группе детей отмечались следующие клинические проявления перинатальной ЦМВИ: врожденная гипотрофия, геморрагический синдром, желтуха, гепатит, неврологические расстройства, в основном задержка психомоторного развития и гипертензионно-гидроцефальный синдром, анемия.

### **SUMMARY**

#### **COURSE FEATURES CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN BABIES**

**Mulladjonova K.A., Yulchibaev M.R., Tuxtanzarova N.S.**

We have studied for CMV infection in babies. To verify the diagnosis, in addition to general clinical analyzes examined biochemical parameters were determined serological markers of perinatal infections, including hepatitis viruses B, C, CMV by methods IFA. If necessary, we determined CMV DNA by PCR. Etiologic diagnosis was performed using dynamic ultrasound (US) of the abdomen and cranial ultrasonography (NSG). In the observed group of children had the following clinical manifestations of perinatal CMV infection: congenital malnutrition, hemorrhagic syndrome, jaundice, hepatitis, neurological disorders, mainly psychomotor retardation, and hypertension-hydrocephalic syndrome, anemia.

### **X U L O S A**

#### **КЎКРАК ЁШИДАГИ БОЛАЛАРДА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСЛИ ИНФЕКЦИЯНИ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ.**

**Мулладжанова К.А., Юльчибаев М.Р., Тухтаназарова Н.С.**

Кўкрак ёшидаги болаларда цитомегаловирусли инфекциянинг кечиши ўрганилди. Ташхисни ташдиқлаш учун, умумий клиник тахлиллар, биохимик кўрсаткичлар, перинатал инфекциянинг серологик маркерлари, жумладан ВГВ, ВГС, ЦМВларни ИФА ёрдамида аниқланди. ЦМВ инфекциясида ПЗР учул билан ДНК ҳам аниқланди. Этиологик диагностика учун нейросонография(НСГ) ва қорин бўшлиғи органларининг ультратовуш (УТТ) текшируви ўтказилди. Кузатувдаги болаларда перинатал ЦМВИнинг қуйидаги клиник кўринишлари намоён бўлди: туғма гипотрофия, геморрагик синдром, сариклик, гепатит, неврологик бузилишлар, асосан психомотор ривожланишнинг орқада қолиши, гипертензион-гидроцефаль синдроми ва камқонлик.

**УДК: 616.24-002.5:616.9-036.22**

#### **СИЛНИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**Мустанов А.Ю., Абдукахарова М.Ф., Тошбоев Б.Ю., Нетьматова Н.Ў.**

**Тошкент Тиббиёт Академияси**

**Калит сўзлар:** сил, эпидемиологик вазият, эпидемиологик хусусиятлари

Сил, дунё микёсида долзарб, тиббий-ижтимоий муаммо бўлиб ҳисобланади. Ер юзида юз бераётган экологик муаммолар, ижтимоий ўзгаришлар натижасида сил касаллиги кенг кўламда тарқалмоёда кетишига сабаб бўлмоқда [2].

Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг маълумотида кўра ер юзида тахминан 2,1 миллиард одам сил билан зарарланган. Дунё аҳолисининг деярли учдан бир қисми сил касаллигини ўзига юктирмоқда. Силнинг зарарли тури билан оғриган битта бемор ўз вақтида аниқланиб даволанмаса йилига ўрта ҳисобда 10-12 кишига сил микобактериясини юктириш эҳтимоли бор [1].

Ҳар йили дунёда бир миллионга яқин хотин-қизлар сил касаллигидан нобуд бўлмоқда. Бу кўрсаткич оналар ўлимининг умумий кўрсаткичида салмоқли ўрин тутди [2].

Сил касалликлари сурункали кечиши туфайли бацилла ажратувчилар сони йил сайин ортиб бормоқда, бу эса ОИТС инфекциясининг кенг кўламда тарқалишида ҳам асосий ўрин тутмоқда [5].

Ер юзида сил касаллиги билан зарарланганлар сони турли мамлакатларда 100000 аҳолига нисбатан турлича: Африка давлатларида – 179,6, Америка давлатида - 32,7 Шарк ва ўрта ер денгизида – 74,7, Европа давлатларида – 29,6, Осиё ва жанубий шарк давлатларида - 146,7, Тинч океан орти давлатларида – 54,5 ни ташкил қилмоқда. Ривожланаётган ва ривожланган давлатларда ОИТС билан зарарланиш замирида силнинг ривожланиш даври ортмоқда. Мамлакатлар аро алоқаларнинг кенг ривожланиши, аҳолининг бир мамлакатдан иккинчи мамлакатларга кўчиб юриши натижасида сил микобактериясини ташувчилар сони ортмоқда [5,6].

Сил касалликларининг эпидемиологияси бошқа юқумли касалликлар эпидемиологиясидан тубдан фарқланади.

Сил касаллиги эпидемиологиясида, касалликнинг тарқалиш жараёни, сурункали кечиши, одам организмида ушбу хасталикка нисбатан иммунобиологик ҳолатнинг ўзгарувчанлиги, шунингдек жамиятнинг ижтимоий ҳолати, аҳолининг иқтисодий, яшаш ва маиший шарт-шароитлари муҳим аҳамиятга эга [4,5].

Сил микобактериясининг манбаи силнинг юқумли шакли билан касалланган беморлар ҳисобланади, бунда фаол ўпка силини бошидан кечираётган беморлар асосий ўрин эгаллайди. Ўпкадаги фаол сил жараёни доимо кўзғатувчининг ажралиши билан ўтади. Ажралиб чиқадиган микобактериялар сони касалликнинг кечиш босқичи, ўпка тўқимаси шикастланиши ва жароҳатнинг катта-кичиклигига боғлиқ ҳолда кескин ўзгариб туради. Ўпка тўқимасининг парчаланиш босқичидаги беморлар энг хавфли инфекция манбаи ҳисобланади [4].

**Тадқиқот мақсади ва текширув усуллари:** Сил касаллигининг замонавий эпидемиологик хусусиятларини ўрганиш ва унинг профилактик чора-тадбирларини такомиллаштириш мақсадида, Республика ДСЭНМ да мавжуд бўлган расмий статистик маълумотлар эпидемиологик таҳлил қилинди. Илмий тадқиқотда эпидемиологик, микробиологик, санитария-гигиеник ва статистик усулларидадан фойдаланилди.

**Тадқиқот натижалари:** Жаҳондаги барча мамлакатлардаги каби, Ўзбекистонда ҳам аҳоли ўртасида сил билан касалланиш сони йилдан-йилга ортмоқда, сил хасталигининг тез ривожланиши ва тарқалиши, оғир турлари учрамоқда. Шунингдек антибиотикларга чидамли микобактерияларни ажратувчи беморлар сони кўпаймоқда.

Умум тиббиёт муассасаларида сил касаллигининг кеч аниқланиши натижасида силга қарши чора-тадбирлар ўз вақтида олиб борилмаслиги, бу эса касалликни даволаш самарадорлигининг пасайишига ва ногиронликнинг кўпайишига олиб келмоқда.

Сўнгги йилларда болаларнинг силга чалиниш динамикаси таҳлил этилганда бу кўрсаткич 2,4 баробар ошган. Фаол сил касали илк бор аниқланган болаларнинг 50% дан зиёдини 10-14 ёшдагилар, 40% ни эса 5-9 ёшдаги болалар ташкил қилмоқда.

Фаол сил касаллиги билан 19876 нафар бемор аниқланган булса, шулар орасида ўпка силига чалинганлар сони 89,3% ни, бошқа турга чалинганлар сони 10,7% ни ташкил қилган. Сил касалликларининг бирламчи юктириш даражаси барқарор сақланиб қолмоқда.

Сил касалликлари ижтимоий-иқтисодий ва экологик ночор минтақалар, жумладан Орол бўйи худудларида кўп тарқалганлиги қайд этилмоқда. Қорақалпоғистон Республикасида бирламчи юктириш даражаси 2,2 %, Хоразм вилоятида - 2,4%, Самарқанд вилоятида -2,9% ни ташкил қилган. Сил касалликларининг тарқалиши ва даволашни назорат қилиш етарлича эмаслиги сил касалликлари кўпайишига олиб келмоқда.

Сил беморларининг 30% бактерия чиқарувчи силга чалинган бўлиб, узок муддат даволашни талаб қилмоқда ва эпидемиологик жиҳатдан энг хавфли ҳисобланади. Узок муддат касал бўлганларнинг ҳар беш нафаридан бири сил касаллиги оқибатида ногирон бўлиб қолмоқда.

Сил касалликларидан ўлим кўрсаткичи сил касалликлари бўйича эпидемиологик кўрсаткичларнинг энг муҳимларидан бири саналади. 2004 йилда сил касалликлари туфайли ўлим ҳар 100 000 кишига нисбатан 10,1 нафарни ташкил қилган. Қорақалпоғистон Республикаси ва Тошкент шаҳрида ўлим кўрсаткичи кўпроқ эканлиги қайд этилган [6].

Сўнгги йилларда силнинг умум эътироф этилган антибактериал дорилар билан даволаш қийин бўлган антибиотикларга чидамли шакли кўп учрамоқда. Сўнгги ўттиз йил мобайнида сил микобактериялари бирламчи чидамлилиги 3,8 баробар, дориларга нисбатан чидамлилиги 10 баробар ошган [6].

Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти 1994-1997 йилларда 35 мамлакатда ўтказган тадқиқотлари сил микобактериясининг бирламчи чидамлилиги 9,3% эканлигини кўрсатди. Битта антибактериал дорига иккиламчи чидамлилиги 36%, бўлганлиги аниқланган. Антибактериал дориларга чидамли силнинг шаклланиш сабаби рационал ёки тугалланмаган даволаш эмас, балки дорига бардошли ўпка силига чалинган беморлардан юқиш эҳтимоллиги юқори бўлган. Бундай беморлар узок вақт давомида ўзидан бактерия ажратиб турган ва натижада сил касалликларининг тарқалишига сабаб бўлган.

Дорига чидамли сил касалликларининг кўпайиши Ўзбекистон Республикасида жиддий муаммага сабаб бўлмоқда. Қорақалпоғистон Республикасида ўтказилган тадқиқот шуни кўрсатдики, ДОТС стратегияси услубларини ишлатган ҳолда тизимли равишда қилинган саъй-ҳаракатларга қарамай, сил касалига учраганларнинг кўпчилиги аниқланмай қолиб кетган. Бунинг натижасида эса сил микобактериясининг дорига чидамли тури кенг тарқалмоқда. Қорақалпоғистон Республикасининг тўрт минтақасида ўтказилган тадқиқотлар натижасида силнинг дорига чидамли турлари билан зарарланганлар сони ортмоқда, лекин шу вақтгача касаллиги аниқланмаган

13% беморлар яшаётгани аниқланди. Илгари сил касаллига учраган ва даволанганлардан 40% силнинг дорига чидамли турлари билан оғриган беморлар аниқланган. Дорига чидамли микобактериялар туфайли юзага келган сил касаллигини даволаш қийин, у узок муддатли даволанишни талаб қилади ва даволаб бўлмайдиган сурункали касаллик турларини келтириб чиқаради.

Болаларда сил касалликлари инфекциясини ва беморларни ўз вақтида аниқлашнинг асосий усуллари сил ташхисотидир. Туберкулин етишмаслиги сабабли кейинги йилларда текширув кўлами камайган. Мамлакатда катталар ва ўсмирларда сил касалликларини ўз вақтида аниқлашнинг асосий усули флюорографик текширув ҳисобланади. Ҳозирги кунда флюорография қурилмаларининг сони 376 та бўлиб улардан 341 таси, яъни 90,6% яроқли.

Сўнгги йилларда мамлакатмизда аҳолининг тегишли қатламини флюорографик текширувдан ўтказиш камайган. Бу ўпка силининг вақтида аниқланмаслиги, аҳоли орасида бактерия тарқатувчилар кўпайиши ва умуман сил касалликлари билан боғлиқ эпидемиологик вазиятнинг ёмонлашувига олиб келмоқда. Флюорографик текширишлар самарадорлигини ошириш учун катта ёшдаги аҳоли ўртасида тегишли қатламларнинг камида 80-90% ни ҳар йили текширувдан ўтказилиш лозим.

Сил касаллигининг ҳозирги кундаги замонавий эпидемиологик хусусиятлари, лаборатория ташхисот усулларида фойдаланиб сил инфекциясини батафсил ўрганишни, сил инфекцияларининг эпидемиологик назорат тизимини такомиллаштириш заруриятини тақоза этмоқда.

Сил касаллиги билан оғриган беморлар ўз вақтида аниқланиб даволанмаса, юзлаб кишилар сил касаллигини юқтириш эҳтимоли юқори эканлиги аниқланган.

Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотида силнинг ижтимоий-гигиеник муаммо эканлигини эътиборга олиб, бу инфекциянинг эпидемиологиясини чуқур ўрганиш уни босқичма-босқич тугатиш бўйича дастур ишлаб чиқилган. Ушбу дастурга мувофиқ силга қарши курашнинг дастлабки босқичида мажмуавий чора – тадбирлар ҳар бир мамлакатдаги эпидемиологик вазиятга асосан илмий – тадқиқот ишлар натижларига таяниб олиб борилиши керак.

**Хулоса.** Силга чалинган беморлар касалликнинг бошланғич босқичларида эрта аниқланса, оғир асоратлар юзага келишининг олди олинган бўлиб эпидемиологик жихатдан хавfli инфекция манбалари пайдо бўлиши эҳтимоли камаёди, бу эса сил билан касалланиш ва ўлим кўрсаткичларининг пасайишига олиб келади, натижада эпидемиологик вазият яхшиланади ва жамият учун катта иқтисодий зарарнинг олди олинган бўлади.

## АДАБИЁТЛАР

1. Аширматов М.Д., Рахимов М.Р. Особенности течения туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции. Матер. Науч-практ. конф. Ташкент, 2010; 90-91.
2. Богородская Е.М., Стерликов С.А., Попов С.А. Проблемы формирования эпидемиологических показателей по туберкулезу. Туберкулез и болезнь легких. 2008; 7: 8-14.
3. Даминов Т.А. ВИЧ-инфекция. Учеб-метод. Пособ. Ташкент, 2010; 199.

4. Убайдуллаев А.М., Парпиева Н.Н., Ливерко Н.В. Достижения науки и практики в области фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане за период 2005-2010 годы. Вести ассоциации пульмонологов Центральной Азии. Ташкент, 2010; 3-4: 5-12.

5. Хамраев А.К., Сейтмуратов Р.К., Мадреимов А. О динамике заболеваемости туберкулезом в Республике Каракалпакстан. Вестник Хорезмской Академии Маъмуна. Хива, 2013; 1 (26): 60-63.

6. Джон Крофтон, Норманн Хорн, Фред Миллер «Сил касалликлари» Ташкент, 1999.

7. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. «Эпидемиология. Учебник для студентов медицинских ВУЗов, Санкт-Петербург, ФОЛИАНТ» Санкт-Петербург-2006.

8. Крофтон Д., Хорн Н., Миллер Ф. «Сил касаллигининг олдини олиш бўйича қўлланма» - 2003.

### РЕЗЮМЕ

Во многих государствах, в том числе среди населения Республики Узбекистан наблюдается высокая заболеваемость туберкулезом, также отмечается тяжелые течения заболевания. Среди больных увеличивается резистентность микобактерии к антибиотикам. Высокая распространённость туберкулезных больных отмечаются среди населения южного Приаралья. Среди больных высокая заболеваемость детского населения. В ЛПУ поздно выявляется туберкулезных больных, в связи с этим противоэпидемические мероприятия проводится с опозданием, этим самым эффективность лечебных мероприятия снижается, это способствует увеличение инвалидности среди больных.

### SUMMARY

In many state, including high disease exists amongst populations of the Republic of Uzbekistan by tuberculosis, is also noted heavy currents of the disease. Amongst sick increases chisel microbacterium to antibiotic. High wide-spread tuberculosis sick are noted amongst populations south Priaraliya. Amongst sick high disease of the baby population. In LPU is late revealed tuberculosis sick, in this connection antiepidemic of the action is conducted behindhand, this efficiency medical actions itself falls, this promotes increases disabled person amongst sick.

УДК: 618,3:578,36-616,647

### ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИНИНГ ИЖТИМОЙ

### МУҲИТГА ОИД ОМИЛЛАРИ

Неъматова Н.Ў., Саидкасимова Н.С.

Тошкент Тиббиёт Академияси

**Калит сўзлар:** ОИВ, ОИТС, омиллар, касаллиниш, эпидемиология.

Ҳозирги даврда ОИВ-инфекцияси дунё бўйича соғлиқни сақлаш ва тиббиётнинг энг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Болалар, ўсмирлар, ёшлар, соғлиқни сақлаш тизими ходимларининг ва жамиятдаги барча кишиларнинг саломатлиги ҳамда ҳаётини хавф остига қўймоқда [1,3,4].

ОИВ/ОИТС-инфекцияси бугунги кунда дунё бўйича кенг тарқалиб, бутун дунё соғлиқни сақлаш тизими ва тиббиётининг энг муҳим тиббий, ижтимоий, иқтисодий ва сиёсий муаммоси ҳисобланади [2,5,6,7,1,15]

Бутунжаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг Ортирилган иммунтанқислик синдроми касаллиги бўйича берган маълумотига кўра, ҳозирги кунга қадар касалланганлар сони 35 миллиондан зиёдроқ кишини ташкил этади. ОИВ инфекцияси билан касалланиш кўрсаткичларининг кўтарилиш ҳолатлари Ўзбекистон Республикасида ҳам қайд этилмоқда [8,9,10].

**Тадқиқотнинг мақсади.** ОИВ/ОИТС касаллигининг эпидемиологияси ва профилактикасининг замонавий хусусиятларини ўрганиш.

**Тадқиқот материали ва услублари.** Ўзбекистон Республикаси ССВ ва ОИТС маркази расмий статистик маълумотлари эпидемиологик таҳлил қилинди. Ушбу тадқиқотни бажаришда эпидемиологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

**Тадқиқот натижалари ва муҳокамаси.** Ўзбекистон Республикаси ҳудудида Ортирилган иммунтанқислик вируси келтириб чиқарган инфекцияси дастлаб 1987 йилда қайд этилган ва 1999 йилгача фақат аҳолининг “хавфли” гуруҳларида аниқланган. 2000-2001 йиллардан бошлаб, аҳолининг турли қатламларида бу касалликнинг юктириб олиниши сезиларли даражада кузатилди. Ўзбекистон Республикасида 2014 йилгача ОИТС билан касалланишлар сони 36108 кишини ва ОИВ инфекцияси билан яшовчилар сони 29833 кишини ташкил этиши қайд этилган. 2014 йилга келиб ОИВ инфекцияси билан касалланган беморлар эркаклар орасида 55,4%, аёллар орасида 44,6% ташкил қилади.

Ўзбекистон ОИВ/ОИТС нинг аҳамиятига кўра етакчи ўринда бўлган юқиш йўли - инфекциянинг жинсий мулоқат орқали юқишидир. ОИВ/ОИТС нинг ушбу йўл орқали юқишига тарибсиз жинсий алоқалар, хусусан, мамлакатнинг айрим шаҳарларида тарқалган тижорат секс сабаб бўлмоқда. Тезкор баҳолаш натижаларига кўра, Тошкент, Самарқанд, Фарғона, Термез, шунингдек, Тошкент вилояти шаҳарларида секс хизмат кўрсатувчилар (СХК) сони ҳар 1000 кишига 2 тадан 4 нафаргача тўғри келади, демак, республика бўйича 30 000 нафар СХК бор, деб айтиш мумкин.

ОИВ/ОИТС билан касалланиш ҳолатларининг ёш бўйича тақсимланиши тахлили натижаларига асосан 19 ёшгача бўлган шахслар орасида ОИВ/ОИТС билан касалланиш ҳоллари ҳам қайд этилганлиги кузатилган. Ёшлар томонидан хавфли хулқ-атворлар содир этилиши даражасининг юқорилиги, ва бунинг натижасида, гиёҳванд моддалар истеъмол қилиш ва жинсий алоқа йўли билан юқадиган инфекциялар сонининг кўплиги ОИВ-инфекцияси эпидемиясининг ривожланиши учун шарт-шароитлар борлигидан далолат беради.

Ёшлар, айниқса, қизларнинг ушбу касалликнинг юқиш йўллари ҳақида хабардорлиги даражасига, натижада хавфсиз хулқ-атвор танловига таъсир кўрсатувчи муҳим ижтимоий омиллар орасида жинсий масалалар ва ОИВ юқиши масалалари муҳокамасининг анъанавий тарзда таъқиқланганлигини қайд этиш мумкин. Ушбу масалалар муҳокамасининг тақиқланишини хотин-қизларнинг гендер тенгсизлиги, аёлнинг моддий жиҳатдан эркакка қарамлиги, эркаклар ва аёллар томонидан никоҳгача бўлган жинсий алоқаларга нисбатан икки хил ижтимоий ахлоқий қарашларнинг қўлланилиши, шунингдек, аёлларга нисбатан оилавий зўравонликка жамоатчилик бағри кенглиги

туфайли янада кучаяди. Жамоатчилик орасида презервативларга талаб даражаси пастлигича сақланиб қолмоқда.

ОИВ/ОИТС эпидемияси авж олиши сабабларининг яна бир гуруҳи биологик омиллар ҳисобланади. Бу ОИВ-инфекцияли кишиларнинг даволаниш билан етарли даражада қамраб олинмаслиги бўлиб, бу ҳол ОИВ мусбат субпопуляциянинг вирус юкламасини юқори бўлиши ва ОИВ – инфекциянинг юқуш эҳтимолини юқори бўлишини белгилайди. Жинсий алоқа йўли билан юқадиган касалликлар (ЖАЙБЮК) тарқалганлик даражасининг пасаймаганлиги (2005 йилда мамлакатнинг 5 та маъмурий ҳудудидаги 1768 нафар ҳомиладор аёл қамраб олинган эпидемиологик назорат маълумотларига кўра уларнинг 1,5 % да захм касаллиги борлиги аниқланган) аҳолига ОИВ юқиши хавфини оширади.

ОИВ-инфекцияси билан зарарланган кишиларда ОИТС ривожланишига олиб келадиган омиллардан бири сил инфекцияси билан касалланиш ҳолатларидир, (бу ўринда ОИВ билан касалланиш силнинг ривожланишига сабаб бўлгани ёки сил касаллиги билан касалланган кишиларнинг ОИВ-инфекциясини юқтирганининг аҳамияти йўқ). Рўйхатга олинган касалланиш ҳолатлари ҳақидаги маълумотларга кўра 2005 йилда Ўзбекистонда ҳар 100000 кишидан 138 нафари сил касаллигига чалинган. Шуниси шубҳасизки, айнан сил касаллиги ОИВ-инфекцияли кишиларнинг асосий иккиламчи касаллиги ҳисобланади. 2006 йилнинг 1 январ ҳолатига кўра сил ва ОИВ – инфекцияси билан бир вақтда касалланиш ҳолати 655 кишида аниқланган, ОИВ дан вафот этган 366 нафар кишида сил касаллиги ташҳис қўйилган.

Ўзбекистонда ОИВ-инфекциясининг эпидемик кўтарилишига оид ички омиллар билан бирга аҳолининг жадал миграцияси кучли бўлган давлатлар энг аввало Россия Федерацияси, шунингдек, Қозоғистон ва Тожикистондаги ОИВ-инфекцияси тарқалганлик даражаси билан боғлиқ бўлган ташқи омиллар таъсирини ҳам ҳис этмоқда.

**Хулоса.** Шундай қилиб, ОИВ-инфекцияси, эпидемик жараёнининг ривожланиш механизми ва эпидемик жараёнининг намоён бўлиш қонуниятларининг замонавий хусусиятларини ўрганиш аҳоли ўртасида самарали профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқиш, ташкиллаштириш ва амалга оширишда катта илмий-амалий аҳамиятга эга эканлигини қайд этиш мумкин. Ушбу соҳа бўйича бажариладиган ишларни жадаллаштириш замон талаби ҳисобланади.

## АДАБИЁТЛАР

1. Азизов З.А., Рафиев Х.К., Рузиев М.М. и др. Оценка рискованного поведения и ВИЧ-инфицированность среди потребителей инъекционных наркотиков в странах Центральной Азии: Казахстан, Кыргызстан и Таджикистан. «Вестник Авиценны», Душанбе, 2010; №4: С. 137-142.

2. Аширматов М.Д., Рахимов М.Р. Особенности течения туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. «Современные подходы в диагностике, профилактике и лечении ВИЧ-инфекции». Мат.науч.практ.конф. Ташкент, 2010: С. 90-91.

3. Богородская Е.М., Стерликов С.А., Попов С.А. Проблемм формирования эпидемиологических показателей по туберкулезу. Журнал туберкулез и болезни легких. 2008; № 7: С. 8-14.

4. Даминов Т.А. ВИЧ-инфекция. Учеб. –метод. Пособ. для студентов и врачей общей практики. Ташкент, 2010: 199 с.

5. Консультирование до и после теста на ВИЧ. Пособие для тренеров, работающих в области консультирования по вопросам ВИЧ/СПИДа, «СПИД Фонд Восток-Запад», 2006.....

6. Мусабаев Э.И. ва бош. ОИВ/ОИТС ва гемоконтакт йўл билан юкадиган бошқа касалликлар. Тошкент, 2007.....

7. Political Declaration on HIV/AIDS: Intensifying our Efforts to Eliminate HIV/AIDS. Resolution adopted by the General Assembly on 10 June 2011. [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2011/06/20110610\\_UN\\_A-RES-65-277\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/document/2011/06/20110610_UN_A-RES-65-277_en.pdf)

8. Статистическая программа противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистане на 2007-2011 гг. Ташкент, 2007; №1.3:С .10-11.

9. Убайдуллаев А.М., Парпиева Н.Н., Ливерко Н.В.. Достижения науки и практики в области фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане за период 2005-2010 г.г. Вестник ассоциации пульмологов Центральной Азии. Ташкент, 2010; № 3-4: С. 5-12.

10. Хамраев А.К., Сейтмуратов Р.К., Мадраимов А. О динамике заболеваемости туберкулезом в Республике Каракалпакстан. Вестник Хорезмской Академии Маъмуна. Хива, 2013; № 1 (26): С. 60-63.

11. Шарапов М.Б., Атабеков Н.С. ОИВ-инфекцияси: тиббий назорат ва даволаш самарасини ошириш йўллари. Тошкент, 2012: 64 б.

15. Donoghoe M. C. Injecting drug use, harm reduction and HIV/AIDS. In eds S Matic, J.V. Lazarus, M.C. Donoghoe. HIV/AIDS in Europe: moving from death sentence to chronic disease management, Copenhagen, World Health Organization, 2006 гг.

## ХУЛОСА

### **ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИНИНГ ИЖТИМОЙ МУҲИТГА ОИД ОМИЛЛАРИ**

ОИВ/ОИТС билан касалланишнинг, муҳим ижтимоий омилларини ўрганиш ҳозирги кунда долзарб муаммо ҳисобланмоқда. ОИВ инфекцияси билан касалланганликни беморга ошқор бўлиши касалланган кишига нисбатан ижтимоий чекловлар пайдо бўлишига олиб келади. Бундай кишилар учун амалда тиббий хизматлар, таълим олиш ва ишга киришга оид чекловлар пайдо бўлади. Ваҳоланки ОИВнинг юқиши энг аввало одамлар хулқ-атворида салбий таъсир кўрсатади. Бу борада инфекцияга қарши курашишда янгича ёндошувларни излаб топишни ва беморлар ўртасида тушунтириш ишларини олиб боришни тақозо этади. Хусусан, ОИВ-инфекцияси билан яшашнинг ўзига хос қийинчиликлари ва уларни енгиб ўтишда шу соҳа мутахассисларининг касалликнинг эпидемиологик хусусиятларини чуқурроқ ўрганишини талаб қилади.

## РЕЗЮМЕ

### **ФАКТОРЫ СОЦИАЛЬНОЙ СРЕДЫ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

На сегодняшний день изучение заболеваемости с ОИВ/ОИТС, важных социальных факторов является актуальной проблемой. Огласка о заболеваемости с ОИВ инфекцией приведет к появлению у больного социальных ограничений. Для таких людей в получении медицинской помощи, образовании и работы появляются ограничения. В

действительности заражение с ОИВ отрицательно воздействует на поведение людей. Это требует нахождения новых отношений против борьбы с инфекцией и проведение разъяснительных работ среди больных. В частности, особые трудности проживания с ОИВ-инфекцией и их преодоление требует сотрудников этой области, глубокое изучение эпидемиологических свойств заболевания.

**SUMMARY**  
**FACTORS SOCIAL ENVIRONMENT THE EPIDEMIOLOGY**  
**OF HIV-INFECTIONS**

To date, the incidence with HIV / AIDS important social factors is an actual problem. Publicity about the incidence of infection with HIV lead to the appearance of the patient's social restrictions. For people in receipt of care, education and work appear constraint. In fact, infection with HIV negative impact on people's behavior. This requires finding a new relationship against the infection control and conduct explanatory work among the sick. In particular, the special difficulties of living with HIV infection and overcoming them requires employees in the area, a deep study of the epidemiological characteristics of the disease.

**УДК.616.61-78**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЛЯМБЛИОЗА У ВЗРОСЛЫХ**  
**Облокулов А.Р., Ниязов Г.Э., Облокулов А.А., Нарзиев Б.И.**  
**Бухарский Государственный медицинский институт,**  
**Ташкентская Медицинская Академия**

**Ключевые слова:** Лямблиоз, билиарный тракт, клиника, аллергическая реакция, эозинофилия

Лямблиоз является актуальной проблемой как у детей, так и у взрослых, его распространенность в детской популяции составляет 350 случаев на 100 000 детского населения (ВОЗ, 2002). В Российской Федерации регистрируется более 130 тысяч случаев лямблиоза в год, из них 70% составляют дети в возрасте до 14 лет (1). В различных регионах эта цифра может колебаться в большую или меньшую сторону, в зависимости от санитарно-бытовых условий, возможностей диагностики, а также настороженности врачей по поводу данной паразитарной инфекции. Актуальность лямблиоза у детей и взрослых во многом обусловлена тем, что его клинические проявления часто маскируются различными вариантами гастроэнтерологической патологии (4,5,6), включая функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, синдром избыточного роста кишечной микрофлоры в тонкой кишке, мальабсорбцию, поливитаминозную недостаточность, а также сопровождаются развитием аллергических заболеваний: рецидивирующей крапивницей, атопическим дерматитом, гастроинтестинальной формой пищевой аллергии, которые без адекватной терапии приобретают рецидивирующее течение (5,9).

Лямблиоз у взрослых характеризуется типичным течением с симптомокомплексом субъективного неспецифического характера. Клиническое течение лямблиоза проявляется диспепсическими жалобами, болевым синдромом, неврологическими симптомами и дермато-аллергическими проявлениями в виде выпадения волос и депигментацией (2,3).

При этом отсутствие верификации диагноза не позволяет проводить адекватную терапию. Традиционно основным методом диагностики лямблиоза является выявление цист и вегетативных форм паразита в кале и дуоденальном содержимом. В последние годы разработаны также иммунологические методы исследования, позволяющие выявлять с помощью ИФА специфические антигены лямблий в кале либо антитела (иммуноглобулины G и M) к антигенам лямблий в крови, а также молекулярно-генетический метод обнаружения ДНК лямблий в кале (10).

Однако с учетом недостаточной изученности антигенной структуры лямблий и их токсинов, а также отсутствия четкого параллелизма между обнаружением цист лямблий при паразитологическом исследовании и выявлением специфических антител, информативность этих методов недостаточно изучена (7,10). Уточнение диагностической ценности каждого из этих методов имеет большое практическое значение.

**Цель работы:** Уточнить клинические проявления лямблиоза в зависимости от возраста, совершенствовать диагностику.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на базе ОДИБ Бухарского вилоята.

Под нашим наблюдением находилось 124 пациента в возрасте от 16 до 56 лет, из них 104 больных с лямблиозом и 20 здоровые того же возраста без лямблиоза, которые составили группу сравнения.

Клинико-anamnestическое обследование проводилось по разработанной нами анкете, в которой принимались во внимание жалобы, анамнез заболевания, данные объективного осмотра.

Всем больным проводились следующие исследования: клинические анализы крови и мочи, копрограмма, анализ кала на яйца гельминтов и цисты лямблий, биохимический анализ крови с оценкой активности АЛАТ, АСАТ, уровня общего белка в сыворотке крови, билирубина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, УЗИ органов брюшной полости: печени, желчного пузыря с оценкой показателя двигательной функции, поджелудочной железы, селезенки.

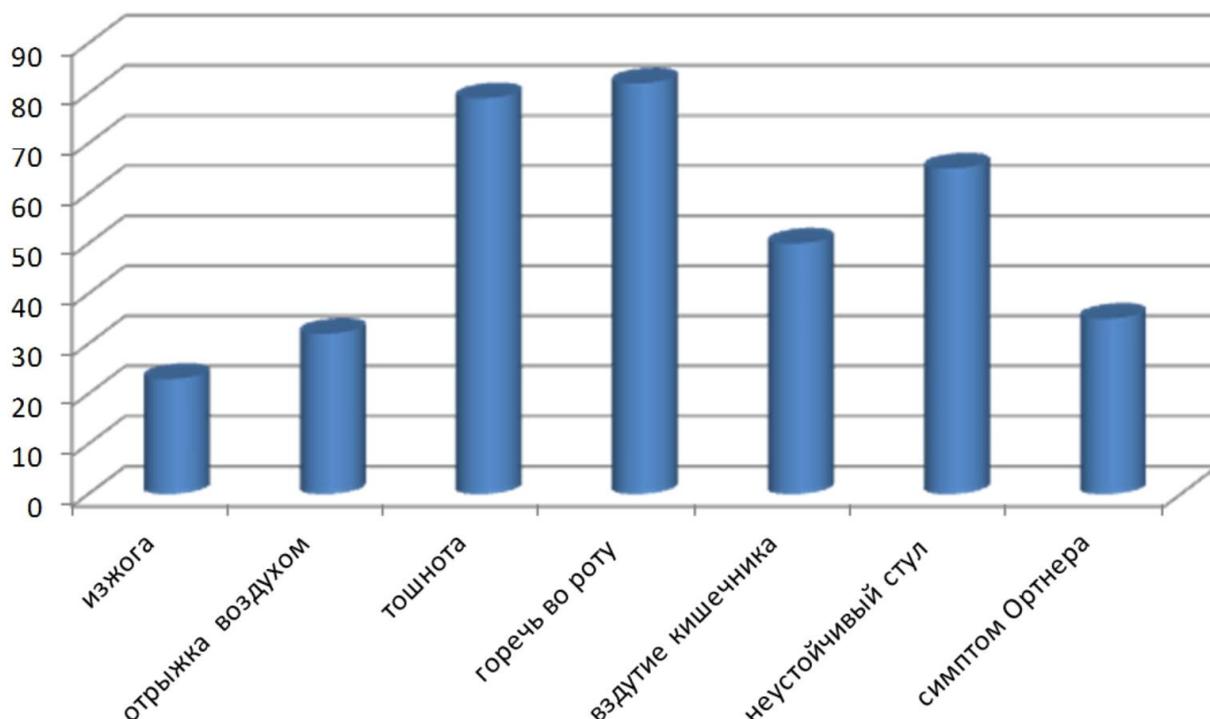
Диагностика лямблиоза проводилась с помощью метода микроскопии: непосредственно перед микроскопией готовили тонкий мазок с окраской 1% раствора Люголя. Серологическое исследование включало определение АТ к лямблиям в крови с использованием набора реагентов «Лямблия – антитела - ИФА-Бест», предназначенный для выявления иммуноглобулинов классов G, M к антигенам лямблий в сыворотке крови человека.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ клинико-anamnestических особенностей у детей исследуемых групп показал, что клиническая симптоматика лямблиоза у больных характеризуется сочетанием абдоминального болевого и диспепсического симптомов. Наиболее часто боли локализуются в области пупка (53,1%) могут сочетаться с болями в правом (35,6%) и левом (15,6) подреберьях. Боли нечастые, умеренные по интенсивности (78,1%), иногда слабые (6,25%), чаще не связанные с приемом пищи (62,5%), либо возникающие сразу же после еды (21,8%).

Наиболее характерным диспепсическим расстройством у больных с лямблиозом была диарея, она наблюдалась у 71,5% больных, у 29% отмечался метеоризм, у 24% периодические рвоты.

С возрастом при лямблиозе отмечается уменьшение частоты болей в области пупка, что вероятно, связано с тем, что более старшие дети могут более точно локализовать боль, а также отмечается учащение болей в эпигастральной области, левом и правом подреберьях. Кроме того с возрастом отмечена тенденция к нарастанию частоты и интенсивности болей, без четкой связи с приемом пищи.

Для больных лямблиозом в любом возрасте характерным симптомом является диарея. Диспепсические расстройства, обусловленные дисмоторикой верхних отделов ЖКТ, такие как изжога, отрыжка, тошнота встречаются чаще у больных более старшего возраста, тогда как случаи рвоты с возрастом становятся реже. Частота клинических симптомов у обследуемых больных представлено в рисунке.



**Рис. Частота клинических симптомов у обследуемых больных**

Сопутствующая патология органов пищеварения, встречалась чаще у больных с лямблиозом ( $p < 0,05$ ). Преобладала функциональная патология билиарного тракта: дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу обнаружена у 81% пациентов с лямблиозом и лишь у 40% в ГС ( $p < 0,05$ ), по панкреатическому типу - встречалась только у больных лямблиозом.

Анализ данных показал, что у детей с лямблиозом аллергические реакции на пищевые антигены встречаются в целом в 82%, что достоверно чаще, чем в ГС ( $p < 0,05$ ). Чаще отмечались аллергические реакции на цитрусовые, молоко, рыбу, яйца. Аллергия на рыбу и красные фрукты встречалась достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группе сравнения.

Эозинофилия встречалась у трети больных с лямблиозом (17%), несколько чаще она отмечалась при сочетании лямблиозной и хеликобактерной инфекций (22,5%) и не наблюдалась ни у одного пациента из группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Эозинофилия чаще встречалась в средних возрастных группах: во 2 группе 5 (24%) пациентов, в 3 группе 10

(29%). У подростков 15- 18 лет эозинофилия встречалась в 4 (14%) случаях, у детей 3-6 лет – у 2 (10%).

Диагностически наиболее эффективным методом обнаружения лямблий является метод копроскопии, что согласуется с мнением многих авторов, однако его информативность ограничена цикличностью выделения цист лямблий и их низкой концентрацией в кале пациента. По нашим данным, этот метод обладает самой высокой чувствительностью и специфичностью – 96,1% и 100% соответственно. Прогностическая значимость положительного результата данного метода составила 100%, отрицательного результата – 91,8%.

Многие авторы считают серологический метод диагностики лямблиоза недостаточно чувствительным и специфичным. По нашим данным, АТ к лямблиям обнаружены у 69% больных с лямблиозом, во всех возрастных группах процент выявления АТ к лямблиям в сыворотке крови был примерно одинаков ( $p > 0,05$ ); точность метода составила 45,9%. Информативность метода ИФА на антитела в сыворотке крови к лямблиям оказалась невысокой: чувствительность метода составила – 36,5%, специфичность – 95%; прогностическая значимость положительного результата составила 97%, отрицательного результата – 22%.

Таким образом, наиболее точными методами обнаружения лямблий является метод копроскопии с окраской Люголем. ИФА крови обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью. Положительные результаты наличия антител к антигенам лямблий являются поводом для более тщательного поиска лямблий методами копроскопии или ПЦР кала.

#### **Выводы:**

1. Клиническая картина лямблиоза у больных характеризуется сочетанием болевого, диспепсического и астено-невротического синдромов. С возрастом отмечается снижение частоты болей в области пупка и учащение болей в эпигастральной области, левом и правом подреберьях, а также тенденция к нарастанию частоты и интенсивности болей, без четкой связи с приемом пищи. Диарея является одним из ведущих симптомов независимо от возраста. Характерным клиническим симптомом лямблиоза является пигментация пупка и белой линии живота, симптом имеет 100% чувствительность и 78% специфичность.
2. Наиболее точными методами диагностики лямблиоза является метод копроскопии с окраской 1% раствором Люголя. ИФА крови обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Авдюхина Т.И., Константинова Т.Н., Кучеря Т.В., Горбунова Ю.П. Лямблиоз. – М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2003. – 30 с.
2. Ахмедова М.Д., Саипов Ф.С. Эпидемиологические и клинико – иммунологические аспекты лямблиоза // Ўзбекистон Республикасида гигиена, токсикология, эпидемиология ва юкумли касалликларнинг долзарб муаммолари.-Ташкент, 2005.-С. 150-15.
3. Ахмедова М.Д., Мадримов З.Х., Бектемиров А.М. Клинические проявления лямблиозной инвазии у взрослых //Инфекция, иммунитет и фармакология. -2004. -№1. - С.78-81.
4. Бандурина Т.Ю., Кнорринг Г.Ю. Проблемы диагностики и лечения лямблиоза у детей.– TERRA MEDICA.–№4.–2003.– с.23 – 27.

- Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского возраста. – Харьков: Консум, 2000. – 527 с.
5. Бодня К.І. Діагностика та лікування паразитарних інвазій у дітей // Сучас. гастроэнтерол. – 2006. – № 6. – С. 64-67.
6. Дедкова Л.М. Лямблиоз: патогенез и диагностика //Новости «Вектор –Бест».-1988.- №8.-С.12-16.
7. Залипаева Т.Л. Распространение лямблиоза в г. Перми// Мед. паразитол. и паразит. болезни. – 2002. –С.24
8. Крамарев С.А. Лямблиоз (клиническая лекция) // Современ. педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 161-164.
9. Лопатин Т.Н. Применение ИФА для диагностики. // Бюллетень Лабораторной Службы. 2002. № 10.

## РЕЗЮМЕ

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЛЯМБЛИОЗА У ВЗРОСЛЫХ

**Облокулов А.Р., Ниёзов Г.Э., Облокулов А.А., Нарзиев Б.И.**

Исследование проводилось на базе ОДИБ Бухарского вилоята. Под наблюдением находилось 124 пациента в возрасте от 16 до 56 лет, из них 104 больных с лямблиозом и 20 здоровые того же возраста без лямблиоза, которые составили группу сравнения.

Всем больным проводились клинические анализы крови и мочи, копрограмма, анализ кала на яйца глистов и цисты лямблий, биохимический анализ крови с оценкой активности АЛТ, АСТ, уровня общего белка в сыворотке крови, билирубина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, УЗИ органов брюшной полости: печени, желчного пузыря с оценкой показателя двигательной функции, поджелудочной железы, селезенки.

Клиническая картина лямблиоза у больных характеризовался сочетанием болевого, диспепсического и астено-невротического синдромов. Доказано, что наиболее точными методами диагностики лямблиоза является метод копроскопии с окраской 1% раствором Люголя. ИФА крови обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью.

## ХУЛОСА

### КАТТА ЁШДАГИЛАРДА ЛЯМБЛИОЗНИНГ КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИ

**Облокулов А.Р., Ниёзов Г.Э., Облокулов А.А., Нарзиев Б.И.**

Текширувлар Бухоро вилояти болалар юкумли касалликлар касалхонасида ўтказилди. Кузатув остида 16 ёшдан 56 ёшгача бўлган 124 нафар шахс бўлиб, уларнинг 104 нафари лямблиозга чалинган беморлар (асосий гуруҳ) ва ёшга мос назорат гуруҳига киритилган 20 нафар соғломлар бўлишди.

Кузатув остидаги барча беморларда қон, сийдик ва нажаснинг умумий тахлили, капровооскопия ҳамда АЛаТ, АСаТ фаоллиги, қон зардобидида умумий оқсил миқдори, глюкоза, холестерин, мочевина миқдорини аниқлашга асосланган биокимёвий тахлиллар ўтказилди. Беморлар жигари, талоғи, ўт қопи, ошқозон ости беши холатини ўрганиш мақсадида УТТдан ўтказилди.

Лямблиозга чалинган беморларда касаллик клиникаси оғриқли, диспептик ва астено-невротик синдромлар мужассамлашиши билан тавсифланди. Илмий иш натижалари 1%ли Люголь эритмаси билан бўйаш орқали капровооскопия қилиниши

ишончли услубдиги тасдиқланди. Қонда ИФТ ёрдамида аниқланган иммуноглобулинлар юқори хосликка, куйи сезгирликка эга.

## SUMMARY

### COURSE FEATURES OF GIARDIASIS IN ADULTS

**Oblokulov A.R., Niyozov G.E., Oblokulov A.A., Narziev B.I.**

The study was conducted on the basis of Children's Hospital of Infectious Diseases of Bukhara region. 124 patients aged 16 -56 years were under supervision, of which 104 patients with giardiasis and 20 healthy individuals of the same age without giardiasis, which amounted to a comparison group.

All patients underwent clinical blood and urine tests, coprogram, the analysis of a feces on eggs of worms and Giardia cysts, blood chemistry with the assessment of the activity of ALT, AST, total protein levels in serum, bilirubin, glucose, cholesterol, creatinine, urea, ultrasound examination of abdominal cavity: the liver, the gallbladder with the evaluation index of motor function, pancreas, spleen.

The clinical picture of giardiasis in patients characterized by a combination of pain, dyspeptic and asthenoneurotic syndromes. It is proved that the most accurate methods of diagnosing giardiasis is coproscopy method with staining of 1% Lugol solution. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) for detection of serum IgM and IgG to G, lamblia has a high specificity but low sensitivity.

УДК 616.36-002-022.6:578.891

### ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ БЕЗЖЕЛТУШНОЙ ФОРМЫ ВИРУСНОГО ГЕПТИТА А

**Рахимов Р.Р., Рахимов Р.А., Шарапов С.М., Саидгазиева Х.С.**

**НИИ Вирусологии, г.Ташкент**

**Ключевые слова:** Вирусный гепатит А, клиника, безжелтушные формы

Вирусный гепатит А (ВГА) продолжает оставаться актуальной проблемой практического здравоохранения. Ежегодно в мире ВГА заболевает 1,5 млн. человек, но, истинная заболеваемость этой инфекцией может быть в десятки раз выше [1,2,5]. При оценке показателей заболеваемости приходится учитывать, что они отражают лишь распространение клинически манифестных форм ГА. Вместе с тем, существенно чаще развиваются безжелтушные формы болезни, которые в своем большинстве остаются нераспознанными. В регионах с высокой эпидемичностью процесса ВГА, лишь у 5% заболевших, ВГА протекает в остро-желтушной форме. У остальных детей заболевает скрыто или под маской другого заболевания (респираторная инфекция или диарея). Исследования показали, что в высокоэндемичных регионах 95% детей 5-летнего возраста имеют защитные антитела к ВГА [1,2]. Принято считать, что клинически безжелтушные формы ВГА протекают более благоприятно [2,4,5,6,7,9,10], однако они представляют более значимую эпидемиологическую проблему, как скрытые источники инфекции, поддерживающие эпидемический процесс на высоком уровне.[2,9]. В последние годы имеется ограниченное количество исследований причин и клинико-

эпидемиологических особенностей развития инфекционного процесса ВГА в безжелтушной форме ВГА [2].

**Целью исследования** было изучение клинических особенностей и определение факторов, влияющих на развитие безжелтушной формы ВГА.

**Материалы и методы.** В 2014-2016 гг., на базе НИИ Вирусологии, был проведен отбор 248 больных в возрасте от 4 месяцев до 14 лет с лабораторно подтвержденным ВГА (200 больных желтушной формой и 48 больных безжелтушной формой). Диагноз ВГА устанавливали на основании выявления иммуноглобулинов М (анти-HAVIgM) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Проводилась выкопировка данных из историй болезни пациентов, с занесением информации в электронную базу Microsoft Excel. Электронная база состояла из общих данных о пациенте, клинической и лабораторно-инструментальной части. Клиническое обследование проводилось по нормативным документам, включающее в себя сбор анамнеза, общий осмотр больного, пальпацию, перкуссию, аускультацию. Каждому больному проводился клинический и биохимический анализ крови (АЛТ, билирубин), общий анализ мочи и кала и ультразвуковое обследование органов брюшной полости.

Проводился сравнительный клинический и эпидемиологический анализ больных безжелтушной и желтушной формами ВГА.

Достоверность показателей определяли с использованием t-критерия Стьюдента. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности 95% ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты и обсуждения.** Заболевание у больных обеих форм ВГА начиналось остро с развития интоксикации. Интоксикации организма проявлялась клиническими признаками гриппоподобного и диспепсического синдромов (табл. 1).

У больных безжелтушной формой в 1,6 раза чаще диагностировалась лихорадка, которая была на 1,3 суток продолжительнее, чем у детей желтушной формой. Наряду с лихорадкой, у больных обеих форм ВГА с одинаковой частотой развивалась адинамия. У детей безжелтушной формой проявления адинамии в значительной степени были менее продолжительными (в среднем на 3 суток). В нескольких случаях у больных безжелтушной формой были жалобы на зуд кожных покровов. У детей безжелтушной формой продолжительность зуда на 3,1 суток была короче, чем у больных желтушной формой.

В период интоксикации организма больные предъявляли жалобы на головную боль и головокружение, которые имели тенденцию к более частому проявлению у больных безжелтушной формой. Достоверных различий в продолжительности головных болей и головокружения выявлено не было, но в незначительной степени они были более длительными у детей безжелтушной формой (в среднем на 0,3 суток).

Одним из частых симптомов гриппоподобного синдрома у больных обеих форм ВГА была боль при глотании. Жалобы на болезненность при глотании достоверно чаще происходили и продолжались на 1,2 суток дольше у больных безжелтушной формой. Поражение дыхательных путей сопровождалось кашлем, который в основном выявлялся у больных безжелтушной формой. Продолжительность кашля у детей безжелтушной формой была на 1,5 суток короче, чем у больных желтушной форме. Клиника безжелтушной формой в значительной степени характеризовалась жалобами на боль и першения в ротоглотке, которые на 1,0 сутки были более длительными. Проявления

ринита у больных безжелтушной формой проявлялась в 3,6 раза чаще по сравнению с детьми желтушной формой, и продолжительность ее была на 1,0 суток дольше.

**Таблица 1.**

**Клинические симптомы ГА в зависимости от формы болезни**

Симптомы	Безжелтушная форма (n=48)			Желтушная форма (n=200)			p
	Абс.	%	Длительность	Абс.	%	Длительность	
Лихорадка	38	79,2±5,9	2,2±0,2	97	48,5±3,5	3,5±0,2	p<0,001
Адинамия	48	100,0±0,0	7,1±0,2	200	100,0±0,0	10,1±0,2	p>0,05
Головная боль/головное кружение	19	39,6±7,1	1,7±0,2	45	22,5±3,0	1,4±0,2	p<0,05
Зуд кожи	3	6,2±3,5	1,5±0,5	53	26,5±3,1	4,6±0,1	p<0,001
Боль при глотании	31	64,6±7,0	3,4±0,2	67	33,0±3,3	2,2±0,2	p<0,001
Кашель	30	62,5±7,1	3,7±0,2	53	26,5±3,1	2,2±0,2	p<0,001
Першение в ротоглотке	28	58,3±7,2	3,1±0,2	39	19,5±2,8	2,1±0,2	p<0,001
Ринит	20	39,6±7,1	3,0±0,2	22	11,0±2,2	2,0±0,2	p<0,001
Миалгия/Артралгия	22	43,7±7,2	3,1±0,2	19	9,0±2,0	1,6±0,2	p<0,001
Изжога/Горечь во рту	8	16,7±5,4	1,2±0,2	150	75,0±3,1	3,9±0,2	p<0,001
Тошнота	10	20,8±5,9	3,2±0,2	161	80,5±2,8	4,5±0,2	p<0,001
Рвота	6	11,7±4,5	2,1±0,2	155	77,5±3,0	4,1±0,2	p<0,001
Диарея/Запор	5	10,4±4,5	1,4±0,1	52	26,0±3,1	2,8±0,2	p<0,01
Тяжесть и/или боль в животе	17	35,4±7,0	4,2±0,2	176	88,0±2,3	7,1±0,2	p<0,001
Увеличение печени	19	39,6±7,1	5,1±0,2	182	91,0±2,0	9,1±0,3	p<0,001

Воспалительный процесс у больных безжелтушной формой значительно чаще, сопровождался клиникой миалгии и артралгией и продолжался на 1,5 суток дольше. Более выраженные и продолжительные симптомы гриппоподобного синдрома, говорят что, у больных безжелтушной формой дыхательный тракт более подвержен воздействию вируса ГА. Также возможно не стоит исключать в что в сезон ГА происходит циркуляция острых респираторных инфекций. Поэтому стоит рассмотреть более углубленно вопрос о микст инфекции.

У больных безжелтушной формой диспепсический синдром проявлялся жалобами на изжогу и горечь во рту, тошноту, рвоту, тяжесть и болью в правом подреберье, диареей или запорами. Больные безжелтушной формой в 4,5 раза реже предъявляли жалобы на изжогу и горечь во рту. Изжога и горечь во рту продолжались значительно короче (в

среднем на 2,7 суток). Тошнота проявлялась не так часто у детей с безжелтушной формой, по сравнению, с желтушными и длилась на 1,4 суток короче. У больных безжелтушной формой значительно редко развивалась рвота, которая продолжалась на 2,9 суток короче, чем у больных желтушной формой. Клинические проявления диспепсического синдрома в виде диареи или запоров у больных безжелтушной формой регистрировались в 2,5 раза реже по сравнению с детьми желтушной формой. Тяжесть и боль в правом подреберье достоверно реже регистрировались у больных безжелтушной формой и в 1,7 раза были менее продолжительными. При обследовании было отмечено, что среди больных безжелтушной формой увеличение печени встречалось в 2,3 раза реже, чем у детей желтушной формой. Увеличение пени у больных безжелтушной формой продолжалось на 4 сутки меньше.

Таким образом, менее выраженные и менее продолжительные клинические проявления диспепсического синдрома, возможно, указывают о том, что поражение желудочно-кишечного тракта происходит в меньшей степени у больных безжелтушной формой.

Проведение анализа соотношения больных безжелтушными и желтушными формами ВГА (табл. 2) показало, что удельный вес больных безжелтушными формами ВГА, выявляли в 2,0 раза достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) среди детей младшего возраста (4м. - 6 л.), чем среди детей более старших возрастных групп. Такую возрастную особенность соотношения безжелтушных и желтушных форм ВГА отмечают и другие исследователи [2,5,8]. Безжелтушные формы ВГА преимущественно возникают у маленьких детей, которые, в свою очередь становятся актуальным источником инфекции. Такие больные играют важную роль в поддержании эпидемического процесса.

**Таблица 2.**

**Соотношение больных безжелтушными и желтушными формами ВГА**

Всего больных	Возрастные группы					
	4 м. - 6 л.			7 – 14 л.		
	Всего	Муж.	Жен.	Всего	Муж.	Жен.
Безжелтушной формой	30	10	20	18	10	8
Желтушной формой	83	47	36	117	58	59
Итого	113	57	56	135	68	67
Уд. вес безжелтушных форм (%)	26,6±4,2	17,5±5,0	35,7±6,4	13,3±2,9	14,7±4,3	11,9±4,0
P	<0,05	<0,05		<0,05	>0,05	

Кроме того была выявлена половая особенность соотношения безжелтушных и желтушных форм ВГА. При сравнительном анализе частоты безжелтушных форм ВГА среди детей разных половых групп, оказалось, что среди девочек младшей возрастной группы, безжелтушные формы ВГА выявляли в 2,0 раза достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем среди мальчиков.

На патогенез развития инфекционного процесса ВГА, существенное влияние могут оказывать сопутствующие заболевания, определяющие преморбидный фон. Так, у

больных безжелтушными и желтушными формами ВГА, был проведен сравнительный анализ частоты различных сопутствующих заболеваний желчевыводящих путей (ЗЖВП): гельминтозы, дискинезия желчевыводящих путей, холецистит (табл.3).

Оказалось, что у больных безжелтушными формами ВГА заболевания желчевыводящих путей выявляли в 3,6 раза достоверно реже ( $p < 0,001$ ), чем у больных желтушными формами. То есть, при отсутствии сопутствующих заболеваний желчевыводящих путей, инфекционный процесс ВГА протекает клинически более благоприятно.

**Таблица 3.**  
**Частота заболеваний желчевыводящих путей у больных ВГА**

Больные ВГА	Всего	Из них с ЗЖВП	%
Безжелтушные	48	4	8,3±4,0
Желтушные	200	59	29,5±3,2
P			<0,001

#### **Выводы.**

1. Клиническая симптоматика у больных безжелтушной формой ВГА соответствует клинике дожелтушного периода и протекает с выраженным гриппоподобным синдромом, что значительно затрудняет раннюю клиническую диагностику заболевания.
2. Безжелтушные формы ВГА достоверно чаще развиваются у детей младшего возраста, в большей степени у девочек, чем у мальчиков.
3. Более тяжелому клиническому течению ВГА с выраженным желтушным синдромом способствует наличие сопутствующих заболеваний желчевыводящих путей.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гепатит А. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2013. - № 328.
2. Кареткина Г.Н. Вирусный гепатит А: современные особенности клиники, диагностики и профилактики // Леч. Врач. – 2010. - № 10. – С. 20-24.
3. Мусабаев Э.И., Радченко И.С., Рузиев Д.Н., Юлдашев К.Х. [Особенности физического и полового развития подростков, перенесших вирусный гепатит А](#) // Гепатология, 2005.-N 2.-С.38-40
4. [Blechová Z, Trojáněk M, Kynčl J, Částková J, et al.](#) Clinical and laboratory features of viral hepatitis A in children // [Wien Klin Wochenschr.](#) 2013 Feb;125(3-4):83-90. Doi: 10.1007/s00508-012-0316-9. Epub 2013 Jan 29
5. [Cuthbert JA.](#) Hepatitis A: old and new // [Clin Microbiol Rev.](#) 2001 Jan;14(1):38-58.
6. [Gorbunov MA, Sumarokov AA, Ikoev VN](#) et al. Effect of immunoglobulin prophylaxis on the incidence of the development of anicteric forms of hepatitis A // [Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.](#) 1985 Oct;(10):57-60.
7. [Humphrey MJ, Hansen RC, Bradley DW](#) et al. Severe clotting abnormalities and transient hepatic fibrosis in acute anicteric hepatitis A // [J Pediatr.](#) 1979 Dec;95(6):987-9.
8. Lemon S.M. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. [N Engl J Med.](#) 1985 Oct 24;313(17):1059-67.
9. Puvaci Z, Pokrajci B, Puvaci B. et al. Icteric and anicteric forms of hepatitis A manifestations in the endemic foci // [Med Arh.](#) 1975 Jul-Aug;29(4):263-6.

10. [Wildhirt E.](#) Letter: Anicteric virus A hepatitis // [Dtsch Med Wochenschr.](#)1975 Dec 5;100(49):2553.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕНДЕНЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ БЕЗЖЕЛТУШНОЙ ФОРМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А

**Рахимов Р.Р., Рахимов Р.А., Шарапов С.М., Саидгазиева Х.С.**

Проведено клинико-эпидемиологическое обследование 248 детей (48 – безжелтушной формой и 200 – желтушной формой) лабораторно подтвержденным (антиHAVIgM) вирусным гепатитом А (ВГА). Установлено, что клиническая симптоматика у больных безжелтушной формой ВГА соответствует клинике дожелтушного периода и протекает с выраженным гриппоподобным синдромом, что значительно затрудняет раннюю клиническую диагностику заболевания. Безжелтушные формы ВГА достоверно чаще развиваются у детей младшего возраста, в большей степени у девочек, чем у мальчиков. Более тяжелому клиническому течению ВГА с выраженным желтушным синдромом способствует наличие сопутствующих заболеваний желчевыводящих путей.

## ХУЛОСА

### ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ А САРИҚСИЗ ШАКЛИ РИВОЖЛАНИШИНИНГ АСОСИЙ ТЕНДЕНЦИЯЛАРИ

**Рахимов Р.Р., Рахимов Р.А., Шарапов С.М., Саидгазиева Х.С.**

Вирусли гепатит А (ВГА) лаборатор тасдиқланган (анти HAV IgM) 248 та болалар (48-сариксиз шакл ва 200-сарик шакл) клиник-эпидемиологик текширувдан ўтказилди. ВГА сариксиз шакли билан касалланган болаларда клиник белгилар сариклик олди даври клиникасига мос келиши ва яққол ифодаланган гриппсимон синдром билан кечиши аниқланди, бу эса касалликнинг эрта клиник ташхисотини сезиларли даражада қийинлаштиради. ВГА сариксиз шакли шубҳасиз кичик ёшдаги болаларда кўп кузатилиб, қизларда ўғил болларга нисбатан кўпроқ учраши аниқланди. ВГАнинг яққол ифодаланган сариклик синдроми билан оғир кечишига ўт йўллари ёндош касалликларининг мавжудлиги сабаб бўлади.

## SUMMARY

### MAIN TRENDS OF THE SHAPING ANINTERIC FORMS VIRAL HEPATITISA

**Rakhimov R.R., Rakhimov R.A., Sharapov S.M., Saidgazieva H.S.**

The organized clinic-epidemiological examination of 248 children (48 -anictericform and 200 - icteric form) laboratory confirmed (anti-HAVIgM) by viral hepatitis. It is installed that clinical symptomatology bill anicteric by form VHA corresponds to the clinic antill icteric period and runs with expressed such as flu by syndrome that vastly obstructs the early clinical diagnostics of the disease. Anicteric forms VHA realistically more often develop tillchildren of the younger age, in greater degree tillgirls, than boys. The more heavy clinical current VHA with expressed icteric by syndrome promotes presence of the accompanyinging diseases bile-excreting ways.

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПОРОГОВ В НАДЗОРЕ ЗА ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А

Рахимов Р.А., Рахимов Р.Р., Валиева Н.Ф.  
НИИ Вирусологии, г.Ташкент, Узбекистан

**Ключевые слова:** ВГА, эпидемический порог

**Актуальность.** Вирусный гепатит А (ВГА) продолжает представлять высокую эпидемическую и социально-экономическую значимости в связи с широким распространением, относительно высокий по сравнению с другими острыми вирусными гепатитами уровнем заболеваемости и периодическим возникновением вспышек заболевания. Ежегодная заболеваемость ВГА в среднем по Узбекистану за последние 10 лет колебалась от 89,0 до 135,9 на 100 тыс. населения. Больные ВГА составляют более 98% от общего количества выявленных больных острыми вирусными гепатитами. В последние годы, несмотря на общую тенденцию к снижению уровня заболеваемости, периодически продолжают возникать эпидемические подъемы заболеваемости, характеризующиеся асинхронной цикличностью, что значительно затрудняет их прогнозирование. Это обуславливает необходимость применения метода объективной оценки эпидемической ситуации, для оперативного выявления на ранних стадиях осложнений эпидемической обстановки и своевременного принятия мер по их купированию [1,2].

В периоды эпидемического повышения заболеваемости ВГА, для недопущения дальнейшего распространения инфекции, помимо обычных мероприятий в очагах, практикуется проведение расширенного комплекса предупредительных, противоэпидемических и санитарно-гигиенических мероприятий во всех эпидемически значимых объектах, лабораторных обследований контингентов риска и объектов внешней среды, с обеспечением контроля проводимых мероприятий. Для этого требуются дополнительные экономические, материальные и кадровые ресурсы.

При эпиднадзоре, проводимом без использования объективного инструмента оценки уровня заболеваемости, выявления эпидемиологических осложнений происходит уже в период их разгара, из-за чего комплекс противоэпидемических мер начинают проводить запоздало, вследствие чего, их эффективность значительно снижается.

Наиболее эффективно проведение комплекса противоэпидемических мер на начальном этапе эпидемиологического осложнения заболеваемости. В связи с этим перед эпиднадзором стоит задача достоверной оценки тенденций, и интенсивности динамики заболеваемости, с целью раннего обнаружения начала эпидемии. В качестве объективного инструмента такой оценки наиболее целесообразно применять эпидемические пороги заболеваемости, рассчитанные для определенного периода сезона и территории.

**Цель исследования** – оценка чувствительности применения эпидемических порогов заболеваемости для объективной оценки уровня заболеваемости в системе эпидемиологического надзора за ВГА и раннего выявления эпидемических осложнений.

### **Материалы и методы.**

Предварительно было проведено изучение динамики заболеваемости ВГА в Узбекистане в интенсивных показателях на 100 тыс. населения за 25 летний период (1991 – 2015 гг.) [3]. Провели анализ удельного веса помесечной и еженедельной

заболеваемости ВГА по каждому годовому эпидемическому циклу в период 2009-2016 гг. [4]. Были определены средние сроки сезонных периодов заболеваемости ВГА (с 36 недели текущего года по 9 неделю следующего года). В соответствии с полученными данными была составлена база данных еженедельной заболеваемости ВГА в разрезе Республики Каракалпакстан, 12 областей и г. Ташкента за последние 7 сезонов (2009-2016 гг.) в абсолютных числах и в интенсивных показателях на 100 тыс. населения. Недели пронумерованы в соответствии с международным стандартом International Organization for Standardization (ISO) 8601. На основании базы данных впервые были рассчитаны еженедельные эпидемические пороги заболеваемости ВГА по каждому региону на сезон 2016-2017 гг. [5,6].

В сезон 2016-2017 гг. был проведен сравнительный анализ еженедельного уровня заболеваемости ВГА в соотношении с рассчитанными данными эпидемического порога для каждого региона в период с 36 недели 2016г. по 4 неделю 2017 г.

Статистическая обработка результатов проведенных эпидемиологических исследований выполнена с использованием компьютерного программного обеспечения пакета MS Office (Excel).

### **Результаты исследования и обсуждение.**

Характер циркуляции ВГА зависит от сезона и региональных особенностей. Интенсивность эпидемического процесса в разных регионах может значительно отличаться. Эпидемическая обстановка при ВГА может, быстро меняться в сравнительно короткие сроки. Это обуславливает необходимость оперативного выявления и реагирования на осложнение эпидемической обстановки. Для оперативной количественной оценки уровня заболеваемости вирусным гепатитом А (ВГА), отслеживания возникновения вспышечных ситуаций или начала эпидемического подъема заболеваемости, применили предварительно рассчитанные недельные эпидемические пороги для каждого региона.

Эпидемический порог – это показатель, который сигнализирует об увеличении активности ВГА значительно выше фонового уровня, характерного для сезонного периода. Порог уровня заболеваемости является показателем максимально высокого неэпидемического уровня заболеваемости для данного временного периода. Превышение порогового уровня заболеваемости свидетельствует о начале эпидемического подъема заболеваемости.

Анализ результатов применения эпидемических порогов в надзоре за ВГА (табл.1) показал, в сезон 2016-2017 гг. в 11 регионах (г.Ташкент, Джизакская, Кашкадарьинская, Навойская, Наманганская, Самаркандская, Сурхандарьинская, Сырдарьинская, Ташкентская, Хорезмская области и Р.Каракалпакстан) имели место 19 эпидемических осложнений заболеваемости, продолжавшихся от 1 до 21 недели.

Однако, в 6 регионах (Джизакская, Кашкадарьинская, Самаркандская, Сурхандарьинская, Сырдарьинская области и Р.Каракалпакстан) осложнение эпидемической обстановки в сезон 2016-2017 гг. началось на 1-4 недели раньше 36-й недели.

В отличие от острых респираторных инфекций, имеющих значительно более интенсивное сезонное распространение, охватывающее широкие территории, ВГА имеет более локальное распространение.

Таблица 1.

## Результаты применения эпидемических порогов в надзоре за ВГА

Регионы	Неделя превышения эпидпорога	Уровень превышения эпидпорога (%)	Продолжительность эпидемического периода	Максимальный уровень превышения эпидпорога (%)
г. Ташкент	43	4,7	14 недель	88,8
Джизакская обл.	36	21,2	21 неделя	165,4
Кашкадарьинская обл.	36	78,4	21 неделя	149,3
Навоийская обл.	38	17,6	1 неделя	17,6
Навоийская обл.	40	2,4	1 неделя	2,4
Навоийская обл.	43	1,9	2 недели	9,1
Наманганская обл.	51	27,8	3 недели	37,2
Самаркандская обл.	36	22,8	1 неделя	22,8
Самаркандская обл.	41	20,3	2 недели	20,3
Самаркандская обл.	44	19,2	8 недель	54,5
Сурхандарьинская обл.	36	78,3	21 неделя	178,3
Сырдарьинская обл.	36	94,4	20 недель	149,0
Ташкентская обл.	50	16,9	1 неделя	16,9
Хорезмская обл.	44	9,4	1 неделя	9,4
Хорезмская обл.	51	2,2	1 неделя	2,2
Р.Каракалпакстан	36	52,6	1 неделя	52,6
Р.Каракалпакстан	38	15,9	5 недель	50,0
Р.Каракалпакстан	40	30,1	1 неделя	30,1
Р.Каракалпакстан	46	8,6	3 недели	8,6

Следовательно, превышение эпидемического порога заболеваемости ВГА в регионе (область, город), является индикатором для проведения анализа заболеваемости в разрезе гор.районов для выявления локальных территорий (населенных пунктов) с наиболее высоким уровнем заболеваемости, что позволит своевременно выявлять наиболее эпидемически активные очаги заболевания и проводить целенаправленные ограничительные и противоэпидемические мероприятия по купированию заболеваемости.

**Выводы.**

1. Применение эпидемических порогов в надзоре за ВГА является эффективным инструментом определения эпидемических осложнений на раннем этапе.
2. В 6 регионах эпидемический период в сезон 2016-2017 гг. начался в более ранние сроки и с повышенной интенсивностью.
3. Расчет эпидемических порогов ВГА необходимо проводить не только на срок стандартного сезонного периода заболеваемости, а на более широкий срок – предположительно с 26 недели текущего года, по 13 неделю следующего года.
4. Для повышения эффективности эпидемиологического надзора, помимо эпидемических порогов для Р.Каракалпакстан, областей и г. Ташкента, целесообразно рассчитать эпидемические пороги ВГА для всех городов и районов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитический обзор «Вирусные гепатиты в Российской Федерации» под ред. чл.-корр. РАМН, проф. А.Б.Жебруна. 7 выпуск. - СПб, 2009. – 160 с.
2. Шляхтенко Л.И. Эпидемиологические особенности и важнейшие меры профилактики гепатита А в современный период / В мат.научно-практической конференции «Гепатит А: эпидемиология, диагностика, клиника и вакцинопрофилактика». - М., 2002. - С.12-18.
3. Рахимов Р.А., Рахимов Р.Р., Латыпов Р.Р. Динамика заболеваемости вирусным гепатитом А в Узбекистане. Материалы II съезда инфекционистов Узбекистана. Ташкент, 2015, - с.128.
4. Рахимов Р.А. Оптимизация эпидемиологического надзора за вирусным гепатитом А. Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием "Современная инфектология: новые подходы к лечению кишечных, вирусных и паразитарных заболеваний". г. Ургенч, 2016, с.178-179.
5. Рахимов Р.А., Рахимов Р.Р. Порядок расчета эпидемических порогов вирусного гепатита А. Методическое пособие. Ташкент, 2017, - 12 с.
6. Рахимов Р.А., Рахимов Р.Р. Эпидемические пороги заболеваемости вирусным гепатитом А на сезон 2016-2017 гг. Информационное письмо МЗ РУз. Ташкент, 2016. -14 с.

## РЕЗЮМЕ

Представлены результаты первого применения в Узбекистане в сезон 2016-2017 гг. эпидемических порогов в надзоре за вирусным гепатитом А. Применение эпидемических порогов позволило в 11 регионах выявить 19 случаев эпидемического осложнения в регионах на раннем этапе развития.

## ХУЛОСА

2016-2017йй. мавсумида Ўзбекистонда Вирусли гепатит А назоратида илк бор қўлланган эпидемик бўсағаларнинг натижалари тақдим этилган. Эпидемик бўсағаларни қўллаш 11 та вилоятларда 19 та ҳолатларнинг эпидемиологик мураккаблашиши ривожланишини эрта даврда аниқлаш имконини берди.

## SUMMARY

The results of the first application are presented in Uzbekistan in season 2016-2017 years the epidemic thresholds in a supervision after viral hepatitis A. Application of epidemic thresholds allowed in 11 regions to educe 19 cases of epidemic complication in regions on the early stage of development.

## ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

**Рихсиева Г.М., Таджиев Б.М., Рашидов Ф.А., Алимов М.М.**

**Ташкентский педиатрический медицинский институт**

**Ключевые слова:** Менингококковая инфекция, дети, иммунология

**Актуальность.** Одной из опасной по своим масштабам среди детей, неожиданной по возникновению и непредсказуемой по течению, является менингококковая инфекция

(МИ), которая отличается от других инвазивных инфекций тем, что предъявляет особые требования к организации медицинского обслуживания по диагностике и лечению уже с первых часов от начала заболевания, что определяет исход инфекционного процесса [1, 2].

Для педиатров реальная угроза МИ сохранялась всегда, даже тогда, когда отмечается спорадическая заболеваемость, поскольку до 80% заболевших – это дети. Следует отметить, что заболеваемости МИ привел к снижению настороженности врачей в отношении МИ. Это приводит к поздней диагностике заболевания, развитию декомпенсированного шока и неэффективности реанимационных мероприятий [3]. Анализ развития и течения МИ у детей показал зависимость между ранней диагностикой заболевания, распознаванием жизни угрожающих состояний, адекватной стартовой терапией на до госпитальном и госпитальном этапах и исходом заболевания. Опыт показывает, что, несмотря на наличие специфических опорно-диагностических признаков МИ, в последние годы наблюдаются клинко-эпидемиологические особенности этого заболевания у детей.

**Цель:** изучить особенности клинического течения менингитов у детей в возрастном аспекте.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 74 больных менингитом детей разного возраста, у которых имелось бактериологическое подтверждение поставленного диагноза. В обследование изучение жалоб, сбор анамнеза, объективный осмотр. Все пациенты были подвергнуты клиническому и развернутому бактериологическому обследованию.

Материал для исследования: носоглоточная слизь, кровь, спинномозговая жидкость. По гендерному признаку группы составил – мальчики 43(58,1%), девочки 31(41,9%). Возраст пациентов составил от года до 10 лет включительно(таб.1). Больные были разделены на две возрастные группы. Первую составили дети от 1 года до 3 лет, вторую- от 4 лет и до 10 включительно. В первую группу вошло 39 пациентов, что составило 53%, а во вторую 35 детей, что в процентном соотношении составляет 47% от общего числа обследованных больных.

**Таблица 1.**

**Характеристика больных менингококковой инфекцией в зависимости от возраста и клинических форм.**

Формы менингококковой инфекции	возраст детей (74=100%)		
	1-3 года (n%)	4-10 лет (n%)	итого
Менингококковый менингит	24 (32%)	26 (35%)	50
Менингококкцемия	2 (3%)	3 (4%)	5 (6.8%)
Смешанная форма	13 (18%)	6 (8%)	19 (25,68)
<b>ИТОГО</b>	39 (53%)	35 (47%)	74 (100%)

**Примечание:** n- абсолютное число больных; %- число больных в процентах.

**Результаты и их обсуждение:** Установлено, что факторами, усугубляющими тяжесть течения менингита является наличие снижение иммунореактивности ребенка, что способствует развитию осложнений вплоть до срыва адаптации организма.

Нами выявлена взаимосвязь между возрастом пациентов и тяжестью течения заболевания. А также установлена связь развития летальных исходов и возрастом больных (таб. 2).

**Таблица 2.**

**Исходы менингитов в зависимости от возраста**

Исходы менингококковой инфекции	1-3 года (n/%)	4-10 лет (n/%)	Итого (n/%)
Выздоровление	34 (46%)	32 (43)	66 (89%)
Ближайшие исходы:			
Гипертензионный синдром	-	2(3%)	2(3%)
Нейросенсорная тугоухость	2(3%)	-	2(3%)
Летальные исходы	3(4%)	1(1%)	4(5%)
Итого	39(53%)	35(47%)	74(100%)

**Примечание:** n- абсолютное число больных; %- число в %.

Детальное изучение особенностей заболевания в свете новых представлений о механизмах развития осложнений при МИ позволило предложить схемы рациональной терапии с учетом этиопатогенетических аспектов.

Установлена связь развития летальных исходов с характером течения менингита и возрастом больных. Летальность от смешанных форм и генерализованных форм составила 5% в первой группе и 1% во второй. Развитие генерализованных форм ассоциировалась в 70% с неосложненным течением инфекции, в 18% случаев заболевание протекало гипертоксически, с развитием септического шока, в 12% с отеком вещества головного мозга.

Установлена связь развития осложнений с возрастом и клиническими формами. Для детей первой группы в 7%, а во второй в 11% случаев характерно развитие септического шока. У всех больных септический шок развивался на фоне гипертоксических форм. Ближайшие исходы (гипертензионный синдром, тугоухость) зарегистрированы у 6% больных детей. Начало заболевания было острым или острейшим. У детей раннего возраста наблюдалось острое развитие клинических симптомов в 18(90%) случаев, в то время как у детей старше 3 лет в 16(80%) случаев. Во всех случаях зарегистрированы тяжелые формы.

Установлена взаимосвязь клинических проявлений от клинической формы и возраста пациентов. Для детей раннего возраста характерно начало менингококкового менингита преимущественно с общеинфекционного синдрома, для детей старше 3 лет в сочетании с общемозговыми нарушениями ( таб.3).

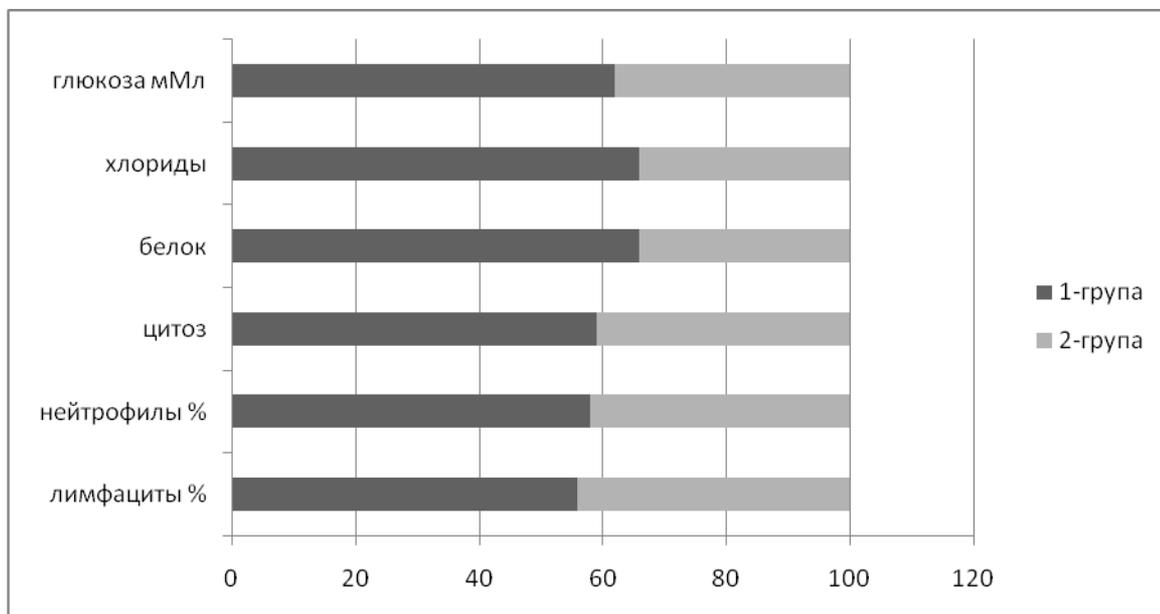
Цитоз в СМЖ namного выражен в первой группе, что отразилось в сроках санации. Как следует из нижеследующего уровень подъема цитоза сравним, хотя показатели выше у больных первой группы. Сравнение ликворологических данных указывает на то, что более узвимой в отношении тяжести течения, является более ранний возраст.

**Таблица 3.**

**Частота клинических симптомов при менингите в зависимости от возраста.**

Клинические проявления	Дети 1-3 лет (n/%)	Дети 4-10 лет (n/%)
Первые симптомы: Общепаразитарный синдром; Общемозговые нарушения;	28(38%) 11(15%)	16(22%) 19(26%)
Повышение температуры тела		
- 38	9(12%)	5(7%)
-38-39,5	19(26%)	22(30%)
- выше 39,5	11(15%)	8(11%)
В разгаре болезни: Общепаразитарный синдром	39(53%)	35(47%)
Очаговая симптоматика	3(4%)	21(28%)
Судороги	27(36%)	5(7%)
Нарушение сознания:		
-оглушенность	23(31%)	7(9%)
-сопор	27(36%)	4(5%)
- психомоторное возбуждение	-	25(34%)
Менингеальный симптомокомплекс	13(18%)	35(47%)
Отек головного мозга	29(39%)	18(24%)
Поражение внутренних органов	12(16%)	8(11%)

**Примечание:** n- абсолютное число больных; %- число в %.



**Рис.1. Средние показатели ликвора у детей в 1 и 2 группах.**

При исследовании иммунного ответа в 1 сутки заболевания у пациентов выяснено, что у больных с гипертоническим и осложненным течением отмечается более низкий иммунорегуляторный индекс, что указывает на подавляющий эффект интоксикационного синдрома.

Таблица 4.

## Показатели иммунного статуса в сравнительном аспекте.

Показатели	I группа	II группа
CD3- лимфоциты,%	51,06±2,07	43,73±2,47
CD4- лимфоциты,%	33,00±2,74	22,36±1,95
CD8- лимфоциты,%	18,00±1,35	21,37±0,67
CD4/CD8- лимфоциты,%	1,87±0,10	1,05±

Таким образом, у детей первой группы отмечается более выраженное воздействие инфекционного фактора на состояние иммунной системы детей. Это особенно тяжело отражается у детей раннего возраста. Наличие слабой иммунорегуляции из-за недостаточной ответной реакции организма, является способствующим фактором к срыву адаптации организма. Такой статус может быть тестирован определением общего пула лимфоцитов, соотношением их хелперов к супрессорам и определения иммунорегуляторного индекса. Особенно выраженный дисбаланс CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов был отмечен у детей из первой группы. В интерпретации полученных данных мы исходили из положения о двойной роли клеточных иммунных реакций при МИ: при всей их целесообразности в обеспечении благоприятного течения инфекционного процесса и ранней санации организма, они являются и главным индуктором повреждения инфицированных клеток.

В соответствии с общими закономерностями иммунопатогенеза бактериальных инфекций, возбудители которых лишены прямого цитопатического действия, концепция иммуноопосредованного повреждения мозгового вещества. Учитывая, что цитотоксичность CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов считается важным механизмом специфической противобактериальной защиты и одновременно существенным фактором повреждения иммунной системы, можно с учетом полученных нами результатов допустить роль выраженной ранней активации CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов в развитии тяжелых форм менингита. Учитывая все вышеизложенное, можно сделать следующее заключение. У детей первой группы в 2 раза чаще отмечается более тяжелый характер течения менингита. По сравнению со второй группой пациентов. Показатели ликвора в 1,5 раза выше у детей более раннего возраста в сравнении с детьми второй группы. Наличие слабой иммунорегуляции из-за недостаточной ответной реакции организма, является способствующим срыву адаптации фактором. Такой статус может быть тестирован определением общего пула лимфоцитов, соотношением их хелперов к супрессорам и определения иммунорегуляторного индекса. Особенно выраженный дисбаланс CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов был отмечен у детей из первой группы.

Учитывая все вышеизложенное нами были сделано следующие выводы:

1. У детей более раннего возраста отмечаются более тяжелые формы течения менингитов.
2. Показатели цитоза в ликворе в 1,5 раза выше в первой группе, что отразилась в сроках санации.
3. Наличие слабой иммунорегуляции из-за недостаточности ответной реакции организма, является способствующим срыву адаптации организма фактором.

При обращаемости больных к врачу с симптомами ОРИ, обращать внимание на наличие следующей симптоматики: ринит, фарингит, повышение температуры, тошноту, рвоту, поперхивание и срыгивание у детей раннего возраста, обследовать ребенка на наличие

менингококковой инфекции ( бак. посев из носоглотки). При подозрении на наличие менингококковой инфекции проводить госпитализацию больного на ранних сроках и проведение этиотропного лечения, в целях профилактики формирования тяжелых форм и осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1.Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов/ Ю.Я.Венгеров, М.В.Нагибина, Т.Э.Мигманов и др.//Лечащий врач.2007 №9.-С.31-35.
2. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей/ Н.В.Скрипченко, М.В. Иванова, Г.П. Иванова и др.// Педиатрия.-2007.-Т.86.-№1.-С.101-113.
- 3.Алексеева Л.А. Гнойные менингиты у детей/Л.А. Алексеева, Н.В.Скрипченко, В.В.Карасев //Эпидемиология и инфекционные болезни: научно-практический журнал.2005.-№3.-С.50-54.
- 4.Диспансерное наблюдение детей, перенесших менингококковую инфекцию/ О.А,Рычкова, Э.А.Кошуба, Т.Г.Дроздова, А.А.Бельтикова //Вопросы современной педиатрии.2010.Т.9.-№3.-С.156-157.
- 5.Курбанов Х.А., Худайбердиев Я.К. Показатели цереброспинальной жидкости при гнойных менингитах// Акт Вопр.инф. заболеваний , Ташкент,2014.С 11-15
- 6.Bacterial meningitis in children / X.Saez-Lorens, G.I.Mc.Cracken// Lancet.-200.Vol.361.-P. 168-175.
- 8.Cerebral infarction in perinatal and childhood bacterial meningitis / C.J. Chang, W.N. Chang, L.T/Huang et al.//QJM.2003.Vol. 96. -N. 10.-P. 755762/

#### РЕЗЮМЕ

##### **ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**

Факторами, усугубляющими тяжесть течения менингита является наличие снижения иммунореактивности ребенка, что способствует развитию осложнений вплоть до срыва адаптации организма.

Детальное изучение особенностей заболевания в свете новых представлений о механизмах развития осложнений при МИ позволило предложить схемы рациональной терапии с учетом этиопатогенетических аспектов.

#### ХУЛОСА

##### **МЕНИНГОКОККЛИ ИНФЕКЦИЯНИНГ БОЛА ЁШИГА БОҒЛИҚ ХОЛДА КЛИНИК КЕЧИШИ ХУСУСИЯТЛАРИ**

Болалардаги иммун реактивлигининг пастлиги менингококкли инфекциянинг оғир кечишига сабаб бўлади ва асоратлар келиб чиқишига олиб келади. Менингококкли инфекцияда асоратлар келиб чиқиши механизмларини чуқур ўрганиш асносида этиопатогенетик омилларни ҳисобга олган ҳолда рационал даволаш тизими ишлаб чиқилади.

#### SUMMARY

##### **NATURE OF THE CLINICAL COURSE OF MENINGITIS IN CHILDREN UNDER THE AGE ASPECT**

Factors contributing to the severity of meningitis flow is the presence of decrease in immunoreactivity baby that contributes to the development of complications up to the failure of adaptation.

A detailed study of the features of the disease in the light of new ideas about the mechanisms of complications during MI allowed to offer a rational regimen based on etiopathogenic aspects.

## **ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТА ЦИНКА В СЫВОРОТКЕ И НЕЙТРОФИЛАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДАХ БРЮШНОГО ТИФА.**

**Садикова Н.М., Мирзажанова Д.Б., Гулямов Н.Г.**

**НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз.**

Организм здорового человека обладает достаточно четкой саморегулирующей системой гомеостаза, в которой определенную роль играют микроэлементы (МЭ). Их уровень в тканях и тканевой жидкости подчиняется определенным закономерностям. Для большинства МЭ основными регуляторными механизмами гомеостаза являются процессы всасывания, преимущественно из желудочно-кишечного тракта, а также экскреция их с мочой и калом. МЭ поступают в организм из пищи и в значительно меньшем количестве – из воздуха. Выделяются МЭ из организма с мочой, калом, и в небольшом количестве с потом, волосами, ногтями и менструальной кровью. Не останавливаясь на деталях этих процессов, необходимо отметить, что для отдельных МЭ существуют некоторые особенности, которые оказывают заметное влияние на гомеостаз. [1,3]

Значение различных путей регуляции микроэlementного гомеостаза неодинаково для различных МЭ. Так, для меди, кобальта, цинка, железа основным путем регуляции является изменение уровня абсорбции, в то время как для кадмия и йода наиболее важный путь их регуляции – экскреция с мочой.

Биологическая роль цинка была установлена в 1869 году, когда J.Raulin показал, что данный элемент необходим для роста *Aspergillus niger*. В дальнейшем это положение было подтверждено для растений и животных. Принципиальное значение для понимания биологической роли цинка в животном организме имело открытие D.Kellin и соав. Они установили, что цинк является составной частью фермента карбонатдегидратазы. Запасы цинка в организме невелики, у взрослого человека содержится всего 22,9 – 30,6 ммоль, т.е. 1,5-2г. [7,8].

Примерно 70-80% цинка крови содержится в составе карбоангидразы эритроцитов и 20-30% - в плазме. Он обнаружен во всех органах и тканях, однако его количество колеблется в широких пределах от 0,15 до 3,3 ммоль на 1 кг сырой ткани [5,6]. Скелетные мышцы наиболее богаты цинком, на их долю приходится 62,6% от всего количества этого МЭ [5,7].

В настоящее время цинк найден более чем в 200 металлоферментах, участвующих в самых различных метаболических процессах, включая синтез и распад углеводов, жиров, белков и нуклеиновых кислот. Цинксодержащие ферменты относятся ко всем шести известным классам [5], но в наибольшем количестве представлены в классе гидролаз -

щелочная фосфатаза, аминопептидаза и т.д. Следующие классы – это оксидоредуктазы, трансферазы, лиазы, изомеразы, лигазы. Цинку принадлежит важная роль в синтезе белка и нуклеиновых кислот. Он присутствует во всех 20 изученных нуклеотидилтрансферазах, а его открытие в обратных транскриптазах позволило установить тесную связь с процессами канцерогенеза. Цинк необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК и рибосом и, входя в состав аминоацил-тРНК-синтетаз и фактора элонгации белковой цепи у млекопитающих (EF-1), играет важную роль в процессе трансляции и незаменим на многих этапах экспрессии гена.

Микроэлементы селен, цинк и другие проявляют свой эффект на уровне регуляторных внутриклеточных систем, индуцирует продукцию и потенцируют действие целого ряда клеточных цитокинов, стимулирующих иммунные механизмы.

Между системами макро- и микроорганизмов существуют сложные взаимоотношения, результат которых во многом зависит от способности организма хозяина с помощью своих защитных, в том числе иммунных механизмов, противостоять патогенному действию возбудителей [6,8]

Обычно иммунные реакции разворачиваются скрытно, при этом они приводят либо к полному разрушению антигенного аггессора, либо к частичному подавлению его патогенного действия, обеспечивая в организме состояние иммунитета.

**Цель исследования:** Выявить взаимосвязь особенностей иммуногенеза с содержанием цинка в крови у больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа.

**Объект и методы исследования.** Объектом исследования были сыворотка и нейтрофилы крови 40 здоровых лиц (контроль) мужского пола в возрасте 18-22 лет, а также 70 больных брюшным тифом того же пола и возраста. Из них у 54 больных исходом брюшного тифа было выздоровление (с адекватным процессом иммуногенеза, обеспечивающим элиминацию возбудителя и выздоровление больных) и у 16 больных – с исходом в формирование реконвалесцентного носительства *S.typhi* (с неадекватным процессом иммуногенеза и не обеспечивающим полную элиминацию возбудителя из организма).

Предметом исследования было изучение динамики изменений иммунологических содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови у лиц со слабой и выраженной степенью иммуногенеза в ответ на воздействие антигена *S.typhi*. Содержание цинка в сыворотке и нейтрофилах крови определяли нейтронно-активационным методом в динамике болезни.

Полученные цифровые данные подвергались статистической обработке с применением компьютерных программ с вычислением средней арифметической величины -  $M$ , средней арифметической ошибки -  $m$ , вероятности различия –  $P$  (105). Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по критерию Фишера-Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** В контрольной группе (40 здоровых лиц того же возраста и пола до вакцинации) обследованных среднее содержание цинка в сыворотке крови составило  $16,35 \pm 0,48$  мкг/г сух. веса, а в нейтрофилах -  $23,97 \pm 0,79$  мкг/сух.веса. Соотношение содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови составило 1,0 /1,47. Это свидетельствует, что у здоровых людей в 1г сухого веса нейтрофилов микроэлемент цинк содержится в 1,47 раза больше, чем в 1г сухого веса сыворотки крови (Табл. 1).

У больных брюшным тифом с исходом в выздоровление в период разгара заболевания в сыворотке крови выявлено снижение содержания цинка до  $9,45 \pm 0,21$  мкг/г сух. веса, где кратность снижения относительно здоровых ( $16,35 \pm 0,48$  мкг/г сух.веса) составила:  $\downarrow$ ИС= $\downarrow$ 1,73 раза. Параллельно с этим отмечено повышение содержания цинка в нейтрофилах крови до  $36,67 \pm 0,78$  мкг/г сух.веса (против  $23,97 \pm 0,79$  мкг/г сух.веса у здоровых) и кратность повышения составила:  $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow$ 1,53 раза. Соотношение содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови при этом составило  $1,0 / 3,88$ . То есть, произошло перераспределение цинка из сыворотки крови в нейтрофилы и теперь содержание цинка в последних в 3,88 раза превысило таковое в сыворотке (против 1,47 раза у здоровых) (Табл. 1).

Относительно периода разгара, в период ранней реконвалесценции заболевания содержание цинка в нейтрофилах претерпевает существенное понижение до  $26,57 \pm 0,55$  мкг/г сух.веса ( $\downarrow$ ИС= $\downarrow$ 1,38 раза). Понижение содержания цинка в нейтрофилах в данный период заболевания сопровождалось более выраженным повышением его содержания в сыворотке крови до  $13,87 \pm 0,29$  мкг/г сух.веса, где степень понижения составила  $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow$ 1,53. Это способствовало изменению соотношений содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови -  $1,0 / 1,92$  (против  $1,0 / 3,88$  в период разгара), что также отражает снижение его содержания в нейтрофилах и повышение – в сыворотке крови (Табл. 1).

В период поздней реконвалесценции брюшного тифа с исходом в выздоровление показатели содержания цинка в нейтрофилах продолжают изменяться в сторону понижения ( $\downarrow$ ИС= $\downarrow$ 1,13 раза) а в сыворотке крови – повышение ( $\uparrow$ ИИ= $\uparrow$ 1,06 раза). Но к данному периоду содержание цинка в сыворотке было ниже ( $\downarrow$ ИС = $\downarrow$ 1,18 раза) и в нейтрофилах больше ( $\uparrow$ ИИ= $\uparrow$ 1,11 раза), чем у здоровых лиц. Благодаря этому соотношение показателей содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови составило  $1,0 / 1,60$  (против  $1,0 / 1,47$  у здоровых лиц) (Табл. 1).

У больных брюшным тифом с исходом заболевания в реконвалесцентное брюшнотифозное бактерионосительство динамика изменений показателей содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови имеет существенное отличие от группы больных с исходом в выздоровление. В период разгара клинических проявлений брюшного тифа с исходом в бактерионосительство отмечается умеренное повышение содержания цинка в нейтрофилах крови до  $30,20 \pm 0,69$  мкг/г сух.веса, где степень повышения относительно таковых у здоровых лиц составила  $\uparrow$ ИИ= $\uparrow$ 1,26 раза, что было значительно меньше, чем у больных с исходом в выздоровление ( $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow$ 1,53 раза). Одновременно отмечается снижение содержания цинка в сыворотке крови до  $11,81 \pm 0,27$  мкг/г сух.веса, а степень снижения относительно показателей здоровых лиц составила  $\downarrow$ ИС= $\downarrow$ 1,38 раза. Соотношение содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови составила  $1,0 / 2,56$  против  $1,0 / 1,47$ . Следовательно, у больных с исходом брюшного тифа в бактерионосительство в данный период заболевания интенсивность перераспределения цинка из сыворотки крови в нейтрофилы была существенно меньше, чем у больных с исходом в выздоровление ( $1,0 / 3,88$ ) (Табл. 1).

В отличие от больных с исходом в выздоровление (где было  $\downarrow$ ИС= $\downarrow$ 1,38 раза), у больных с формированием бактерионосительства в период ранней реконвалесценции брюшного тифа изменения содержания цинка в нейтрофилах характеризовались слабой тенденцией к дальнейшему повышению -  $\uparrow$ ИИ= $\uparrow$ 1,09 раза. А в сыворотке крови – к

понижению  $\downarrow$ ИС =  $\downarrow$ 1,06 раза, что указывало на продолжение перераспределения цинка из сыворотки в нейтрофилы, где соотношение их содержания составило 1,0 / 2,94(Табл.1).

В период поздней реконвалесценции у больных с исходом брюшного тифа в бактерионосительство было отмечено умеренное снижение содержания цинка в нейтрофилах ( $\downarrow$ ИС =  $\downarrow$ 1,15 раза), а в сыворотке крови – повышение ( $\uparrow$ ИИ =  $\uparrow$ 1,21 раза). Однако эти показатели в сыворотке крови сохранялись в  $\downarrow$ 1,20 раза меньшем, а в нейтрофилах крови – в  $\uparrow$ 1,19 раза большем уровне, чем у здоровых лиц. То есть полного восстановления содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови у больных в данный период заболевания еще не наступает, а соотношение микроэлемента в сыворотке и нейтрофилах составляет 1,0 / 2,10 (Табл. 1).

#### **Выводы:**

1. У здоровых лиц долевое содержание цинка 1 мг сухого веса в нейтрофилах почти в 1,5 раза превышает его содержание в сыворотке крови, что свидетельствует о высокой значимости цинка для осуществления внутриклеточных метаболических процессов в нейтрофилах.

2. В динамике острого течения брюшного тифа на фоне адекватного (выраженного) процесса иммуногенеза, обеспечивающем полную элиминацию возбудителя из организма и завершение заболевания с исходом в выздоровление, изменения показателей содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови имеют периодичный характер: период разгара брюшного тифа отмечается повышение содержания цинка в нейтрофилах крови и параллельное снижение его содержания в сыворотке крови, то есть происходит перераспределение цинка из сыворотки в нейтрофилы. В периоды ранней и поздней реконвалесценции динамика содержания цинка в нейтрофилах и сыворотке имеет обратную динамику: постепенное понижение его содержания в нейтрофилах ассоциирует с повышением в сыворотке крови, то есть снижение интенсивности поглощения цинка нейтрофилами способствует восстановлению его уровня в сыворотке крови.

3. А в отличие от больных с исходом брюшного тифа в выздоровление, у больных с исходом заболевания в реконвалесцентное бактерионосительство динамика содержания цинка в нейтрофилах и сыворотке крови характеризуется отсутствием выраженной периодичности и меньшей степенью выраженности изменений. Наиболее высокая степень перераспределения цинка из сыворотки в нейтрофилы наблюдается в период ранней реконвалесценции, а в период поздней реконвалесценции нормализация показателей не наступает.

Выявленные характер и направленность изменений микроэлемента цинка в крови у больных в различные периоды клинического течения брюшного тифа возможно связаны со степенью выраженности процессов иммунного воспаления в тканях кишечника и иммунных органов.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Витамины и микроэлементы в профилактике железодефицитных состояний (В.В.Насолодин,С.М.Воронин,В.Л.Широков и др.) Вопросы питания-1999-№5-6с.6-9
2. Гулямов Н.Г., Ахмедова М.Д., Камалова Н.Х., Смагин А.А. Критерии для раннего прогнозирования формирования бактерионосительства при брюшном тифе. // Инфекция, иммунитет и фармакология. № 2. 2004.

Таблица 1.

**Особенности динамики содержания цинка в нейтрофилах и сыворотке крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа**

Биосубстраты:		Содержание цинка в нейтрофилах и сыворотке крови больных в динамике течения брюшного тифа с различными исходами									
		Контроль (n=40)		Разгар		Ранняя реконвалесценция		Периоды течения брюшного тифа		Поздняя реконвалесценция	
M±m (мкг/г сух.веса)		M±m (мкг/г сух.веса)	↑ИИ или ↓ИС	M±m (мкг/г сух.веса)	↑ИИ <sup>1</sup> или ↓ИС <sup>1</sup>	M±m (мкг/г сух.веса)	↑ИИ <sup>1</sup> или ↓ИС <sup>1</sup>	M±m (мкг/г сух.веса)	↑ИИ <sup>1</sup> или ↓ИС <sup>1</sup>	M±m (мкг/г сух.веса)	↑ИИ <sup>1</sup> или ↓ИС <sup>1</sup>
<b>Брюшной тиф с исходом в выздоровление (n=54)</b>											
Сыворотка крови	16,35±0,48	9,45±0,21	↓1,73	13,87±0,29	↑1,47	↓1,18	14,68±0,33	↑1,06	↓1,11		
Нейтрофилы	23,97±0,79	36,67±0,78	↑1,53	26,57±0,55	↓1,38	↑1,11	23,56±0,51	↓1,13	↓1,02		
Сыворотка/ НФ	1,0 : 1,47	1,0 : 3,88		1,0 : 1,92			1,0 : 1,60				
<b>Брюшной тиф с исходом в формирование острогубактерионосительства (n=16)</b>											
Сыворотка крови	16,35±0,48	11,81±0,27	↓1,38	11,19±0,22	↓1,06	↓1,46	13,58±0,28	↑1,21	↓1,20		
Нейтрофилы	23,97±0,79	30,20±0,69	↑1,26	32,94±0,70	↑1,09	↑1,37	28,58±0,64	↓1,15	↑1,19		
Сыворотка/ НФ	1,0 : 1,47	1,0 : 2,56		1,0 : 2,94			1,0 : 2,10				

Примечание: ↑ИИ – индекс индукции - кратность повышения и ↓ИС – индекс супрессии - кратность понижения показателя относительно здоровых; ↑ИИ<sup>1</sup> или ↓ИС<sup>1</sup> – кратность повышения или понижения показателей относительно предшествующего периода.

3. Садыкова Н.М., Хушвактов А.С., Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю. Динамика микроэлементов селена и цинка в крови больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа // ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ПРАКТИЦІ КЛІНІЦИСТА. М а т е р і а л и науково-практичної конференції з міжнародною участю 1-2 березня 2007 року. Харьков.- С. 260-261
4. Ахмедова М.Д., Гулямов Н.Г., Далимов Т.К., Мирзажонова Д.Б., Садыкова Н.М. Способ прогнозирования и предупреждения развития надпочечниковой недостаточности при брюшном тифе // Методические рекомендации.- Ташкент, 2009.-16с.
5. Davidson L., Ziegler E., Zeder C, Walczyk T. Sodium iron EDTA as a food fortificant: erythrocyte incorporation of magnesium from a complementary food based on wheat and soy in healthy infants Am. J. Clin.,: Nutr-2005-Vol. 81-P. 104-109.
6. Pathak P., Kapil V. Role of trace elements zinc, copper and magnesium during pregnancy and: its outcome II Indian I. Pediatr- 2004 - Nov, vol 71-P. 1003-1005.
7. Plasma zinc levels in diabetes mellitus: Relation to plasma albumin and amino acids I F. Nobels, S. Rillaerts, M.D. Hollander, L. Van Geal, I.D. Lecuw II Biomed. Pharma - cother - 1986 - vol. 40 - №2 - P. 57-60.
8. Tran CD., Miller I. V., Krebs N.F. Zinc absorption as a function of the dose of zinc sulfate in aqueous solution II Am. I. Clin. Nutr - 2004 - vol. 80-P. 1570-1577.

## РЕЗЮМЕ

### **ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТА ЦИНКА СЫВОРОТКЕ И НЕЙТРОФИЛАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДАХ БРЮШНОГО ТИФА.**

Изучена взаимосвязь особенностей иммуногенеза с содержанием цинка в крови у больных в процессе формирования различных исходов брюшного тифа. У здоровых лиц долевое содержание цинка 1 мг сухого веса в нейтрофилах почти в 1,5 раза превышает его содержание в сыворотке крови. При брюшном тифе с исходом в выздоровление, изменения показателей содержания цинка в сыворотке и нейтрофилах крови имеют периодичный характер: период разгара брюшного тифа отмечается повышение содержания цинка в нейтрофилах крови и параллельное снижение его содержания в сыворотке крови, то есть происходит перераспределение цинка из сыворотки в нейтрофилы. В периоды ранней и поздней реконвалесценции происходит постепенное понижение содержания цинка в нейтрофилах, что ассоциирует с повышением его в сыворотке крови. В отличие от больных с исходом брюшного тифа в выздоровление, у больных с исходом заболевания в реконвалесцентное бактерионосительство динамика содержания цинка в нейтрофилах и сыворотке крови характеризуется отсутствием выраженной периодичности и меньшей степенью выраженности изменений. Наиболее высокая степень перераспределения цинка из сыворотки в нейтрофилы наблюдается в период ранней реконвалесценции.

## SUMMARY

### **FEATURES OF DYNAMIC VARIATIONS OF LEVELS OF SERUM ZINC AND BLOOD NEUTROPHILS OF PATIENTS WITH DIFFERENT OUTCOMES TYPHOID.**

The interrelation of features of immunogenesis with the content of zinc in the blood of patients with various outcomes of typhoid. In healthy individuals share the zinc content of 1 mg dry weight in neutrophils is almost 1.5 times higher than its content in serum. In typhoid fever with the outcome of the recovery, changes in rates of zinc in serum and blood neutrophils have a periodicity in nature: the height of typhoid marked increase in zinc content in blood neutrophils and a parallel decrease in its content in the blood serum, that is, there is zinc redistribution of serum neutrophil.

The early and late periods of convalescence, there is a gradual decrease in the zinc content in neutrophils, which is associated with increase of serum. In contrast to the outcome of patients with typhoid fever in recovery, patients with disease outcome in reconvalescent bacteriocarrier dynamics of the zinc content in neutrophils and serum is characterized by lack of severe frequency and less severity changes. The highest degree of redistribution of zinc in serum neutrophils observed in early convalescence.

УДК: 616.22:577.21-575.1

**БРУЦЕЛЛЁЗ ҚЎЗҒАТУВЧИЛАРИНИ АНИҚЛАШ УЧУН  
ПОЛИМЕРАЗА ЗАНЖИР РЕАКЦИЯСИДАН ФОЙДАЛАНИШ**

**Сайдалиев С.С., Абдушукуров А.А., Ахмедова М.Д.,**

**Қосимов О.Ш., Ибрагимов А.А.**

**Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар  
илмий -текшириш институти**

**Калит сўзлар:** бруцеллёз, бруцелла, полимераза занжир реакцияси, ДНК

Бруцеллёз бўйича эндемик худудларда, эпизоотик ва эпидемик омиллар фаоллигини самарали назорат қилиш мақсадида лаборатория текшируви усулларидан фойдаланилади. Эпидемияга қарши кураш чора тадбирлари инфекция қўзғатувчиси ва манбасини ўрганишни ўз ичига олади. Энг самарали кўрсаткичлардан бири касаллик қўзғатувчисини ажратиш ҳисобланади [1].

Бруцеллёзнинг клиник белгиларининг ҳар хил бўлиши, касаллик кечишининг бошқа касалликлар билан ўхшашлиги, яъни қатъий ўзига хос (махсус) белгиларнинг йўқлиги кўпинча касалликка ташхис қўйишда қийинчиликлар туғдиради ёки диагностик хатоликка олиб келади. Бу ҳолат, кўпинча, тўлиқ анамнез йиғилмаганда, бруцеллез клиникасининг турлича бўлиши, супер- ва реинфекцияда, рецидивда ҳамда касалликнинг латент шаклларида кўп учрайди. Бундай ҳолатларда лаборатория усулларида текшириш муҳим аҳамият касб этади [3].

Замонавий тиббиёт, табиий фанлар ютуғини касалликни диагностикаси ва даволаш учун янги технологиясидан жадал фойдаланилмоқда. Сўнгги йилларда юқумли касалликларнинг лаборатория диагностикасининг анъанавий микробиологик ва иммунологик усулларига, молекуляр-генетик технологиясига асосланган янги усуллар қўшилди. Бу усулларнинг нафақат илмий мақсадда балки амалиётда ҳам фойдаланишни 80-йилларнинг ўрталарида ДНК нусхасини сунъий равишда кўплаб олиш имкониятини берувчи технологияни яратилиши ҳамда ҳозирги вақтда полимераза занжир реакцияси (ПЗР) деб аталувчи усул яратилди [6,7,8].

ПЗР усули қийин ўстириладиган ва персистенция шаклидаги микроорганизмлар (лаборатория шароитида бундай микробларни ўстириш жуда мураккаб) учун самаралидир. Бу микроорганизмлар латент ва сурункали инфекцияларни чақиради. ПЗР-диагностикаси юқори антиген ўзгарувчанлигига эга кўзгатувчиларни ва хужайра ичида яшовчи паразитларни аниқлашда ҳам юқори натижа беради. Шунини таъкидлаб ўтиш жоизки, ПЗР инфекция кўзгатувчиларини нафақат беморлардан олинган клиник, балки ташқи муҳит объектларидан (сув, тупроқ ва х.к.) олинган материаллардан ҳам аниқлай олади [2].

ПЗР ни бажариш давомида ишлаш қоидалари ва йўриқномаларга тўлиқ риоя қилинганда кўпгина мутахассисларнинг фикрича, ПЗР нинг аниқлиги ўртача 95 фоизни ташкил этади [4].

Ҳозирги вақтда бруцеллаларни аниқлаш ва идентификацияси учун молекуляр-генетик усуллар жумладан, ПЗР дан ҳам кенг фойдаланилмоқда.

**Текширишнинг мақсади** Республикамиз шароитида патологик намуналарда бруцеллэз кўзгатувчиларини аниқлаш учун Полимераза занжир реакциясидан фойдаланишидир.

**Материаллар ва усуллар.** ПЗР ни бажариш учун 21 та бруцелла штаммларининг ва *E.coli*, *S.typhimurium* ва *Citrobacter spp.* ДНК ларидан фойдаланилди.

ПЗР ёки *in vitro* шароитидаги энзиматик амплификация реакциясини бажаришда Bricker В. J., Halling S. M. (1994) [5] томонидан ишлаб чиқилган AMOS услуги ва куйидаги праймерлар:

Праймер *Br. abortus*: 5' – GACGAACGGAATTTTTCCAATCCC – 3'

Праймер *Br. melitensis*: 5' – AAATCGCGTCCCTTGCTGGTCTGA – 3'

Праймер *Br. ovis*: 5' – CGGGTTCTGGCACCATCGTCCG – 3'

Праймер *Br. suis*: 5' – GCGCGGTTTTCTGAAGGTTTCAGG – 3'

Праймер IS711: 5' – TGCCGATCACTTAAGGGCCTTCAT – 3' ҳамда *Brucella* ларнинг натив ДНКсидан, назорат сифатида эса *Br.melitensis* Rev-1 вакцина штамми ДНКси, M - маркер ДНК си, 150 kb; NTC – назорат (праймерлар + сув) дан фойдаланилди.

#### **Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси.**

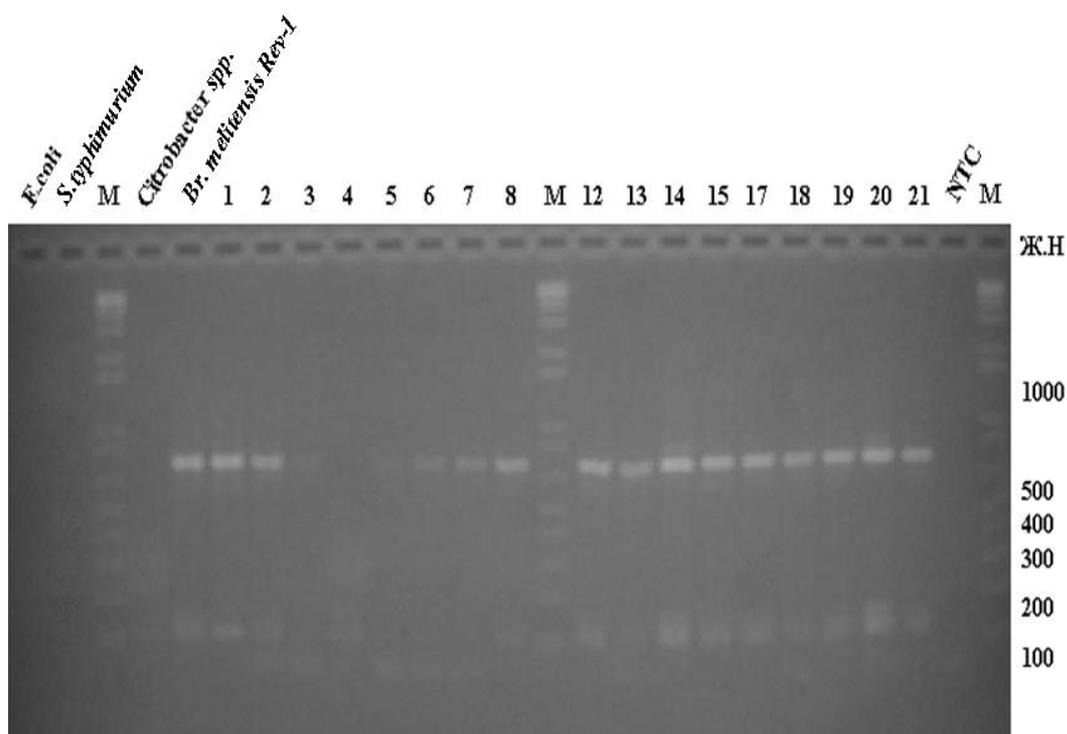
Дастлаб ПЗР учун фойдаланилаётган праймерларнинг спецификлигини аниқлаш учун ЭМЮКИТИ клиникасининг бактериологик лабораториясидан олинган *E.coli*, *S.typhimurium* ва *Citrobacter spp* культуралари ва 21 та бруцелла штаммларидан фойдаланилди. Тегишли йўриқномага асосан бруцеллэз кўзгатувчиларининг ва праймерлар учун гетерологик бўлган штаммларнинг ДНКлари ажратилди. ПЗР таҳлили Bio-Rad (АҚШ) қурилмаси ёрдамида бажарилди. Натижаларни қайд этиш учун электрофорез бажарилди. Электрофорез 1 фоизли агароза гелида 1,5 соат давомида, 100 W да бажарилди. Электрофорез тугагандан сўнг гель, этидиум бромиднинг (5мг/л) сувли эритмасида 5 дақиқа бўялди. Ультрабинафша нурлар ёруғлигида гель кузатилди ва гель поляроид пленкасига расмга олиниб натижалар қайд қилинди. Бажарилган ПЗР нинг натижалари 1-расмда келтирилган.

ПЗР да фойдаланилган бруцеллаларнинг ДНКларига нисбатан ижобий, гетерологик бактерияларнинг (*E. coli*, *S. typhimurium* ва *Citrobacter spp.*) ДНКларига нисбатан ПЗР таҳлилида салбий натижалар қайд этилди.

Гетерологик микробларнинг ДНК лари ПЗР ёрдамида текширилганда салбий натижалар қайд этилиши, ушбу усулнинг юқори спецификлигидан далолат беради ва бу

усулдан бруцеллэзнинг қиёсий лаборатория ташхисотида фойдаланиш мумкинлигини билдиради.

Беморлардан ажратилган 21 та бруцелла бактериологик усулда текширилганда штаммларнинг кўпчилиги типик хусусиятга эга. Улар Грамм бўйича- манфий, морфологияси типик, акрифлавин билан агглютинация реакцияси натижаси бўйича S-шаклда, штаммларнинг поливалент зардоб билан буюм ойнасида ва кенгайтирилган ҳолда агглютинация реакцияси – ижобий, бўёқлар қўшилган (тионин, фуксин) муҳитда ўсди, углеводли муҳитда (TSI) эса ўсмади, оксидаза, каталаза, уреаза синамалари - ижобий. Беморлар қонидан ажратилган бруцеллалар ПЗР ёрдамида ҳам текширилди. ПЗР таҳлили натижалари 2-расмда келтирилган.



**1-расм.** ДНК нусхаларининг электрофореграммаси

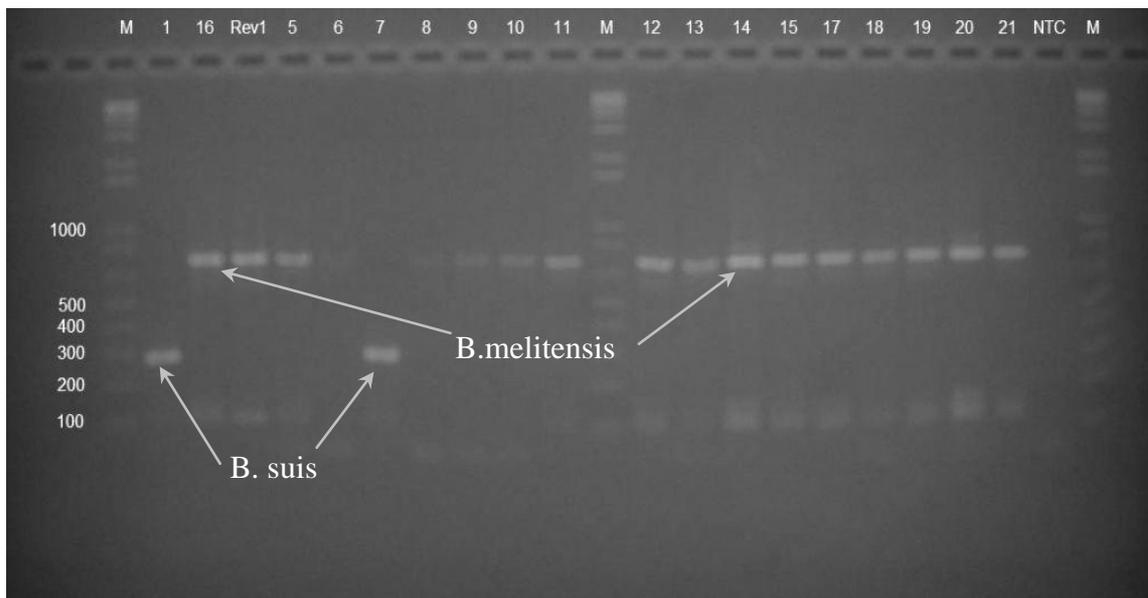
M - маркер ДНК си, 150 kb; E.coli ДНК си, S.typhimurium ДНК си, Citrobacter spp. ДНК си, Br. melitensis Rev1 – вакцина штамми ДНК си; 1-8, 12 - 21 текширилаётган Brucella melitensisнинг ДНК нусхалари; NTC – назорат (праймерлар + сув).

ПЗР ёрдамида текширишлар натижасига кўра, 21 та штаммлардан 19 таси Br.melitensis ва иккитаси эса Br.suis. га (1 ва 7 йўлакчалар) мансублиги аниқланди.

ПЗР таҳлили бруцеллаларни индикацияси ва идентификациясида специфик бўлиб, қисқа вақт ичида патологик материалларда бруцелла ДНК си мавжудлигини аниқлаши мумкин.

Шундай қилиб, ПЗР да фойдаланилган праймерларга нисбатан гетерологик бактерияларнинг (E.coli, S.typhimurium ва Citrobacter spp.) ДНК ларини салбий натижалар қайд этилиши, назоратдаги Br. melitensis Rev1 – вакцина штамми ДНК сига ва бошқа бруцеллэз қўзғатувчиларига нисбатан эса ижобий натижаларни қайд этилиши, ушбу усулнинг юқори спецификлигидан далолат беради. ПЗР усулининг юқори спецификлиги,

бу усулдан бруцеллёзнинг қиёсий лаборатория ташхисотида фойдаланиш мумкинлигини билдиради.



**2 - расм.** ДНК нусхасининг электрофореграммаси

М – фрагментларга бўлинган маркер ДНК; Rev 1 – *Br.melitensis* учун назорат ДНК; NTC – назорат (праймерлар + сув).

### Хулосалар:

1. Гетерологик микробларнинг ДНК лари ПЗР ёрдамида текширилганда салбий натижалар қайд этилиши, бруцеллёз қўзғатувчилари учун ижобий натижалар қайд этилиши, ушбу усулнинг юқори спецификлигидан далолат беради.
2. ПЗР усулининг юқори спецификлиги бруцеллёзнинг қиёсий лаборатория ташхисотида фойдаланиш имконини беради.
3. ПЗР таҳлили бруцеллаларни индикацияси ва идентификациясида специфик бўлиб, қисқа вақт ичида патологик материалларда бруцелла ДНК си мавжудлигини аниқлаш мумкин.

### АДАБИЁТЛАР

1. Амиреев С.А., Сатаров А.И., Иванов Н.П. Эпидемиология и эпизоотология бруцеллёза. Издательство «Наука» Казахской ССР Алма-Ата. 1986. 174 с.
2. Желудков М.М., Кулаков Ю.К., Толмачева Т.А. Метод ПЦР для идентификации и дифференциации бруцелл //Матер. IX съезда Всерос. науч.-практ. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2007. - Ч.3. - С.54.
3. Игамбердиева С.Д., Ахмедова Х. Ю. Настоящие и возможные перспективы в диагностике бруцеллеза: (обзор) //Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2011. - №4-5. - С. 95-98.
4. Шарова И. Н. Совершенствование тест-системы для выявления возбудителя бруцеллеза методом ПЦР: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Саратов, 2011. – 20 с.
5. Bricker B. J., Halling S. M. Differentiation of *Brucella abortus* bv. 1, 2, and 4, *Brucella melitensis*, *Brucella ovis*, and *Brucella suis* bv. 1 by PCR//J. Clin. Microbiol. –1994.- Vol.32. – P.2660–2665.

6. Choi Y. S., Hwang K. J., Kim Y. R. Kim J.H. Park S. Comparison of serological test and PCR for human brucellosis //Brucellosis 2008 International Research Conference (Including the 61<sup>st</sup> Brucellosis Research Conference) – London, 2008. – P.130.
7. Fekete, A., Bantle, J. A., Halling, S. M. Detection of *Brucella* by polymerase chain reaction in bovine fetal and maternal tissues. //J. Vet. Dia. Invest. –1992. -Vol.4. – P. 79–83
8. Hekmatimoghaddam S, Sadeh M, Khalili MB, Mollaabedin M, Sazmand A. Comparison of PCR, Wright agglutination test and blood culture for diagnosis of brucellosis in suspected patients //Pak. J Biol Sci.- 2013.-Vol.16, N22.– P. 1589-1592.

## ХУЛОСА

### БРУЦЕЛЛЁЗ ҚЎЗГАТУВЧИЛАРИНИ АНИҚЛАШ УЧУН ПОЛИМЕРАЗА ЗАНЖИР РЕАКЦИЯСИДАН ФЙДАЛАНИШ

Сайдалиев С.С., Абдушукуров А.А., Ахмедова М.Д.,  
Қосимов О.Ш., Ибрагимов А.А.

Патологик намуналарда бруцеллёз қўзгатувчиларининг ДНК сини аниқлашда Полимераза занжир реакциясининг спецификлигини аниқлаш учун фойдаланилган праймерлар учун гетерологик бактериялар ва бруцеллёз қўзгатувчиларининг ДНК ларидан ва реакцияни натижасини тўғри баҳолаш учун салбий ҳамда ижобий назоратлардан фойдаланилди.

Гетерологик микробларнинг ДНК лари ПЗР ёрдамида текширилганда салбий, бруцелла ДНКларига нисбатан эса ижобий натижалар қайд этилиши, ушбу усулнинг юқори спецификлигидан далолат беради ва бу усулдан бруцеллёзнинг қиёсий лаборатория ташхисотида фойдаланиш мумкинлигини билдиради.

## РЕЗЮМЕ

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛИМЕРАЗА ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ИНДИКАЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ БРУЦЕЛЛЁЗА

Сайдалиев С.С., Абдушукуров А.А., Ахмедова М.Д.,  
Косимов О.Ш., Ибрагимов А.А.

Для определения ДНК возбудителя бруцеллёза в патологических образцах методом полимераза цепной реакции и специфичность данного метода, использовались праймеры из гетерологических бактерий и ДНК возбудителя бруцеллёза, и для оценки результатов реакции использовалась отрицательные и положительные контроли.

При использовании ДНК гетерологических микробов в диагностике бруцеллёза методом ПЦР результат был отрицательным, на ДНК возбудителя бруцеллёза положительным, эта показывает высокую специфичность метода и возможность использования данного метода для лабораторной дифференциальной диагностики бруцеллёза.

## SUMMARY

### EMPLOYMENT OF POLYMERASE CHAIN REACTION FOR INDICATION OF BRUCELOSIS

Saidaliev S.S., Abdushukurov A. A., Akhmedova M.D.,  
Kosimov O. Sh., Ibragimov A. A.

For indication DNA of pathogens of brucellosis in pathological samples by method polymerase chain reaction and specificity by this method, employed primers from heterologous bacteria and DNA of pathogens of brucellosis, and for assessment of results of reaction was used negative and positive control.

Employing DNA of heterologous microbes in diagnostics of brucellosis by the PCR method revealed negative result, but using DNA pathogens of brucellosis positive, this shows high specificity of a method and a possibility of use of this method for laboratory differential diagnostics of a brucellosis.

УДК: 612.017+577.153.365 : 576.8.097.4

## ОБ АКТИВАЦИИ ИММУНИТЕТА НА ГИАЛУРОНИДАЗУ

Сулейманов С.Ф., Зулфикаров А.Н., Раджабов А.Б., Сулейманова Г.С.

Бухарский медицинский институт

**Ключевые слова:** гиалуронидаза, полиионы, сульфат декстрана, полиоксидоний, мыши - гибриды, иммунитет.

Гиалуронидаза (Hyal.) является лизосомальным ферментом, расщепляющим гиалуроновую и глюкуроновую кислоты. Глюкуроновая кислота входит в качестве обязательного структурного компонента в состав многих видов соединительной ткани, оболочек и межклеточных структур. Гиалуроновая кислота является важным структурным элементом стенки капилляров [1, 2].

Hyal. вырабатывается многими микроорганизмами, в частности бактериями и паразитами, и индуцирует патологические изменения в организме хозяина.

Данный фермент можно отнести к факторам патогенности и агрессивности микробов. С учетом вышеотмеченного, он как бы «облегчает» инвазию и миграцию паразитов в инфицированном организме.

Hyal. играет важную роль в патогенезе многих паразитарных болезней) [3]. Следовательно, актуальным является поиск способов повышения иммунитета на Hyal.

Цель исследования - изучение возможности повышения иммунитета на Hyal. в эксперименте с помощью соединений полиионной природы.

### Материалы и методы исследований.

В экспериментах были использованы мыши-гибриды (СВАхС57В1/6)F1 с массой 18-24 г. В качестве антигена использовали Hyal. фирмы «Serva Finebio-chem.». Hyal. растворяли 0,9% растворе NaCl.

Мышей иммунизировали в следующих вариантах: Hyal., Hyal. в комплексе с полиоксидонием (ПО), Hyal. в комплексе сульфатом декстрана (СД) («Sigma Chem. Co»), эмульсией Hyal. в полном адьюванте Фрейнда (ПАФ, «Calbiochem») подкожно в основание хвоста, через 1 месяц повторяли иммунизацию. Вторичную иммунизацию проводили аналогично первичной из расчёта 10 мкг Hyal./ мыш. Доза СД составляла 300 мкг, ПО - 200 мкг на мыш. Количество специфичных к Hyal. антител классов М и G, а также их изотипов определяли в сыворотках мышей методом иммуноферментного анализа (ИФА) в варианте A.Voller (1980).

Для исследования динамики антителообразования одновременно исследовали методом ИФА все сыворотки, полученные спустя 1, 2, 3 и 4 недели после первой, а также после повторной иммунизации.

Интенсивность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) оценивали общепринятым способом [4] по величине индуцированного НyaI. отёка подушечек задних лапок.

За величину отёка (ВО) принимали разницу между средними величинами толщины левой и правой лапок.

Индекс отёка (ИО) вычисляли по формуле:  $ИО = (ВО_{оп} - ВО_{к}) / ВО_{оп}$ , где  $ВО_{оп}$  – величина отёка в опытной группе,  $ВО_{к}$  – величина отёка в контрольной группе, получавшей вместо антигена НyaI. инъекцию 0,9% раствора NaCl.

### **Результаты исследований и обсуждение.**

Проведенные исследования показали, что НyaI. оказалась слабым антигеном (ИФА-титры в динамике изменялись от 1:100 до 1:300). В данной группе максимальный уровень клеточной реакции ГЗТ (Т-эффекторы ГЗТ) на НyaI. приходился на 4 нед. вторичного иммунного ответа (ИО = 2,0).

Иммунизация мышей комплексом полианионной природы НyaI.+СД приводила к индукции антителогенеза, специфичного к НyaI., в десятки раз более интенсивного, нежели при введении одного лишь антигена НyaI.

После однократной иммунизации синтез антител характеризовался ИФА-титром 1:900 (пик ответа на 2 нед.). Вторичная продукция антител (в основном IgG-типа) повышалась в 90 раз до значений ИФА-титров 1:25000 (пик ответа приходился на 1 нед. после реиммунизации). Спектр изотипов антител к НyaI. был следующим: IgG1 (ИФА-титр до 1:12000) > IgG2a (ИФА-титр до 1:5000) > IgG2b (ИФА-титр до 1:2000) > IgM (ИФА-титр до 1:200). Полианион НyaI.+СД не интенсифицировал Т-клеточных реакций, специфичных в отношении НyaI., а показатели  $ВО_{оп}$  и ИО были ниже аналогичных значений группы мышей, иммунизированных только НyaI.

Совместное введение мышам НyaI. в составе ковалентного комплекса с поликатионом полиоксидонием (НyaI.+ПО) стимулировало только вторичный синтез антител – от 5 до 20 раз (ИФА-титры до 1:2000 – 1:6000) с максимумом ответа на 1 нед. после реиммунизации. При этом доминировали антитела изотипа IgG1 (ИФА-титр до 1:2000), появлялись антитела изотипа IgG2b (ИФА-титр до 1:100), а антитела других изотипов вообще не фиксировались (фоновый уровень). Кроме этого, с помощью ПО не удалось индуцировать специфическую реакцию ГЗТ на данный антиген –  $ВО_{оп}$  составляла 0,10 мм, а ИО = 1,5.

Использование в качестве репера положительной реакции ПАФ к НyaI. индуцировало у мышей интенсивную продукцию антител при первичном иммунном ответе - ИФА-титр до 1:4000 с достижением пика ответа на 4 нед. Вторичный синтез специфических антител был более интенсивным, нежели первичный. При этом регистрировали 200-кратное увеличение специфического синтеза IgG по сравнению с ответом на антиген НyaI. (ИФА-титры – 1:25000 – 1:52000), своих максимального уровня IgG достигали на 4 нед. вторичного ответа. Под влиянием ПАФ продуцировались антитела всех изотипов антител к НyaI., причем их концентрации несколько превышали таковые значения группы НyaI.+СД. Иммунизация мышей НyaI. в ПАФ приводила к интенсивной генерации Т-эффекторов ГЗТ в региональной лимфоидной ткани. В ответ на

разрешающую инъекцию Нya1. в подушечку задней лапки развивалась реакция ГЗТ (ИО = 4,0 - 7,5) в 3-4 раза более интенсивная, чем у мышей, иммунизированных только Нya1. (ИО = 0,8 - 2,0).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что полианион СД действительно оказывает значительное иммуноадьювантное действие на иммунную систему мышей в отношении антигена Нya1. И что, особенно, важно, Нya1. – очень слабый иммуноген для мышей-гибридов вышеприведенной линии: даже двукратная иммунизация мышей Нya1. не индуцировала у них заметного синтеза антител к Нya1. При введении мышам комплекса Нya1.+СД можно у последних индуцировать интенсивные гуморальные реакции по сравнению с ответом только на антиген Нya1. (без адьюванта), однако следует заметить, что полианион СД не влиял на местные реакции ГЗТ-типа.

Поликатион ПО в составе комплекса с Нya1. также был способен повысить специфическую гуморальную реакцию на Нya1., однако уровень продуцирующихся при этом антител IgG-класса значительно уступал таковым значениям двух других групп – Нya1.+СД и Нya1.+ПАФ.

Таким образом, в отличие от поликатиона ПО полианион СД оказался более эффективным иммуноадьювантом к Нya1. Он индуцировал высокий уровень антительной иммунной реакции у мышей, специфичной в отношении к Нya1. По своим иммуногенным характеристикам СД приближался к ПАФ. Эти положения могут быть в дальнейшем использованы для создания эффективной защиты против паразитов, в частности при конструировании искусственных антигенов (вакцин) на основе антигена Нya1. и полиионов, обладающих высокой иммуногенностью и отсутствием побочных действий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приваленко М.К., Виха И.В. Определение активности гиалуронидазы. //Лаб. дело. – 1974. - № 9. – С. 539-542.
2. Росин Я.А. Биохимические регуляторы проницаемости. //В кн.: Физиология гистогематических барьеров. М.: Наука, 1977, стр. 60-73.
3. Генералов И.И. Некоторые аспекты иммунного ответа на гиалуронидазу как фактор агрессии микроорганизмов. //В кн.: Актуальные вопросы патогенеза и терапии инфекционных и паразитарных болезней. Л., 1987, стр. 10-16.
4. Magiel-Plotkowski M.S., Ferreira Dias M.F.B., Suassuna I. //Rev. Lat.-amer. Micro-biol. – 1987. – Vol. – 29. – P. 277-282.

## РЕЗЮМЕ

### ОБ АКТИВАЦИИ ИММУНИТЕТА НА ГИАЛУРОНИДАЗУ

**Сулейманов С.Ф., Зульфикаров А.Н., Раджабов А.Б., Сулейманова Г.С.**

В статье представлены данные по экспериментальному изучению иммуностимулирующих свойств полиионов – СД и ПО - у мышей-гибридов.

Антиген Нya1. обладал низкой иммуногенностью, что было продемонстрировано в динамике гуморального иммунного ответа. Использование СД, ПО в качестве иммуноадьюванта к Нya1. повышало его иммуногенную активность, что выражалось в усилении специфической первичной и вторичной антительной реакции на Нya1. у мышей.

По своим иммуноадьювантным характеристикам СД приближался к ПАФ.

## **ХУЛОСА**

### **ГИАЛУРОНИДАЗАГА ҚАРШИ ИММУНИТЕТНИ ФАОЛЛАШТИРИШ**

**Сулейманов С.Ф., Зулфикаров А.Н., Раджабов А.Б., Сулейманова Г.С.**

Мақолада сичқон-дурагайларда СД ва ПО полиионларнинг иммуно-рағбатлантирувчи ҳоссалар тажрибада ўрганилиб, унинг натижалари кўрсатилган.

Нyal. жуда паст иммуногенлик ҳоссаларга эга бўлиб, ушбу хусу-сияти гуморал иммун жавоби динамикасида кўрсатилди. СД, ПО имму-ноадьювант сифатида қўллаш натижасида Нyal.нинг иммуногенлик хусу-сияти ошганлиги қайд қилиниб, ушбу жараён сичқонларда Нyal.га қарши ҳосил бўлган маҳсус бирламчи ва иккиламчи зидтаначалари реакциялари юқори бўлганлиги кузатилди. СД иммуноадьювантлик таъсири буйича ПФга яқин эди.

## **SUMMARY**

### **ABOUT ACTIVATION OF IMMUNITY ON HYALURONIDAZE**

**Suleymanov S.F., Zulfikarov A.N., Radjabov A.B., Suleymanova G.S.**

In article are presented the data of experimental studying of immuno-stimulating properties of polyions (SD and PO) of mice-hybrids.

Antigene Nyal. possessed low immunogenity, that has been shown in dynamics humoral the immune responses.

Use SD, PO as immunoadjuvant to Nyal. raised it immunogen activity that was expressed in strengthening specific primary and secondary antibodies to reaction on Nyal. at mice. On the immunoadjuvant to characteristics SD came nearer to FCA.

## **ОСОБЕННОСТИ HCV-ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ВИРУСА**

**Таджиев Б.М., Ибрагимова Х.Н., Файзиев Б.О.,**

**Ташпулатов С.О., Агзамов О.Ф.**

**Ташкентский педиатрический медицинский институт**

**Ключевые слова:** HCV, генотип

**Актуальность.** Среди важнейших проблем практического здравоохранения и научной медицины ведущее место занимают вирусные гепатиты. По данным ВОЗ, ежегодно около 50 млн. человек в мире заболевают вирусными гепатитами, а умирают до 2 млн. человек. В последнее время всех медиков всего мира привлекает вирусный гепатит С (HCV) [1, 2]. Латентное течение с частым переходом в хроническую форму и в последующем развитие грозных осложнений создаёт серьёзную проблему для своевременного выявления и лечения таких пациентов [3,4]. Кроме серьёзных последствий для самого больного, при отсутствии своевременного лечения они становятся источником инфекции для других лиц. Значительная морфологическая перестройка печени при ХГС, вплоть до фиброзирования происходит даже при латентном течении процесса, которое только в терминальной стадии проявляется клинически [5,6,7]. В

настоящее время многие аспекты исследования и терапии ХГС остаются нерешенными. Не до конца изучена зависимость клинических проявлений от генотипа вируса. Более глубокое изучение и сопоставление клинко-вирусологических и морфологических изменений при ВГС на современном этапе требуется в зависимости от молекулярно-генетических вариантов HCV. Всё вышесказанное определило цель и задачи настоящего исследования.

**Материалы и методы.** Комплексному клинко-лабораторному обследованию в динамике наблюдения были подвержены 120 больных хроническим вирусным гепатитом С госпитализированные с 2002 по 2009 годы в клинику НИИ Вирусологии и в №5 Городскую клиническую инфекционную больницу. У всех больных было установлено наличие анти-HCV. Диагноз в динамике обследования был верифицирован обнаружением РНК HCV методом ПЦР, проведено генотипирование вируса. Больные с маркерами других вирусных гепатитов были исключены из анализа.

Установлено, что среди обследованных больных общей подборки незначительно преобладали женщины - их было 61 (50,8%), мужчин было – 59 (49,2%). Средний возраст больных составил  $41.4 \pm 1,3$  года (17-70 лет). Из общего числа пациентов больные в возрасте от 14 до 20 лет составили 3 (2,5%), в возрасте от 21 до 30 лет -19 (15,8%) больных, в возрасте от 31 до 45 лет (41.7%), в возрасте от 46 до 60 лет 37 (30,8%) и старше 60 лет -11 (9,2%) больных (таб. 1).

**Таблица 1.**

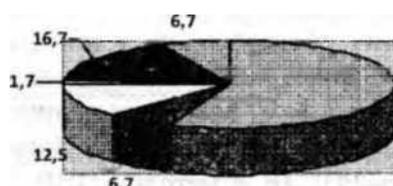
Возраст	Женщины		Мужчины		Общее	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
14-20	-	-	3	2,5	3	2,5
21-30	7	5,8	12	10,0	19	15,8
31-45	29	24,2	21	17,5	50	41,7
46-60	18	15,0	19	15,8	37	30,8
60 и старше	7	5,8	4	3,4	11	9,2
итого	61	50,8	59	49,2	120	100

Результаты эпидемиологического анамнеза показали, что 34 ( $28,3 \pm 4,1$ ) больных отмечали перенесенную в прошлом острую форму болезни.

Все обследованные больные были классифицированы согласно международной классификации хронических гепатитов, принятой в 1994 г. в Лос-Анджелесе. В наблюдениях из 120 больных с хроническими вирусными заболеваниями печени, было диагностировано формирование цирроза печени (ЦП) у 20 (16,7%). Пациенты с ЦП были диагностированы согласно прогностической шкале по Чайлд-Пью, усовершенствованной А.И. Хазановым и Н.Н. Некрасовой и были включены в А, В и С классы. У остальных 100 (83,3%) больных был определен хронический вирусный гепатит С (ХВГС) различной степени активности патологического процесса. В большинстве случаев болезнь протекала в латентной форме у 67 (55,8%) больных, в 28 (23,3%) в вялотекущем варианте и у 25 (20,9%) больных болезнь протекала в активной форме. Хронический гепатит минимальной активности (ХГМА) диагностирован у 18 (15,0%) больных, хронический гепатит средней активности (ХГСА) - у 52 (43,3%) пациентов, хронический гепатит

умеренной активности (ХГУА) - у 22 (18,3%) пациентов и у 28 (23,4%) хронический гепатит высокой активности (ХГВА).

**Результаты исследований.** В результате проведенных исследований выявлена циркуляция 3 генотипов HCV. Молекулярно-генетические варианты циркулирующих вирусов распределялись следующим образом; среди больных диагностировался 1в генотип HCV-у 67 (55,8%) пациентов, 1а у 8 (6,7%), 2а - у 15 (12,5%), 2в - у 2 (1,7%), 3а - у 20 (16,7%) и микст генотип 1в + 3а у 8 (6,7%) пациентов с HCV-инфекцией (рисунок 1). В дальнейшем клинические, лабораторные, инструментальные и патоморфологические исследования проводили в зависимости от генотипа HCV. У больных с 1в генотипом в 10,5% случаев клиническое течение определялось как ХГМА, ХГСА отмечено у 44,8% пациентов, ХГУА у 13,4% и у 31,4% больных ХГВА. ЦП среди больных с 1в генотипом диагностировался в 20,9% случаев. Среди пациентов с 1а генотипом у 12,5% диагностировался ХГМА, в 37,5% случаев ХГСА. ХГУА у 25,0% и у 25,0% ХГВА. Формирование ЦП выявляли у 25,0% больных. Анализ активности процесса у больных с 2а генотипом выявил ХГМА у 26,7% больных, у 46,6 % ХГСА, у 20,0% ХГУА и у 6,7% ХГВА. ЦП формировался у 13,3% больных.



**Рис. 1.** Молекулярно-генетические варианты вируса гепатита С

Среди больных с 2в генотипом у 50% определялось ХГСА и у 50%- ХГУА, ХГМА и ХГВА и формирование ЦП у больных данной группы не регистрировали. Среди больных с 3а генотипом в 20,0% случаях отмечался ХГМА, у 40,0% ХГСА, у 25,0% больных ХГУА у 15,0% ХГВА. Формирование ЦП отмечали у 10,0% больных. При микст генотипе 1в+3а-в большинстве случаев 37,5% определялось ХГСА, у 25,0% ХГМА, у 25,0% больных ХГУА и у 12,5% пациентов ХГВА. Необходимо отметить, что формирование ЦП диагностировать среди больных с 1в, 1а, 2а, 3а генотипами HCV. Не наблюдали симптомов характерных для ЦП у пациентов с микст 1в+3а генотипом и 2в генотипом HCV. Анализ клинических проявлений показал, что 50 (74,6%) пациентов первой группы с 1в генотипом чаще жаловались на астеновегетативный синдром, который проявлялся слабостью, быстрой утомляемостью. На подобные жалобы в 5(62,5%) случаях жаловались больные с 1а генотипом и больные с 3а генотипом HCV в 9(45,0%) случаях. Пациенты, у которых выявлялся микст 1в+3а генотип в 5 (62,5%) случаях также жаловались на слабость и быструю утомляемость. В 6 (40,0%) случаях больные со 2а генотипом предъявляли жалобы на астеновегетативные симптомы. На увеличение печени, которое сопровождалось болями в области правого подреберья, жаловались 38 (56,7%) больных с 1в генотипом. Пациенты с 1а генотипом боли в правом подреберье отмечали в 4 (50,0%) случаях, больные с 3а генотипом - отмечали у 9 (45,0%) больных У 3 (37,5%) больных с микст генотипом HCV 1в+3а и 7 (46,7%) пациентов с 2а генотипом также отмечали неприятное ощущение и болезненность в правом подреберье. Желтуху в виде иктеричности кожи и

слизистых разной интенсивности отмечали у 11 (16,4%) больных. 1в генотипом, у 1 (12,5%) с 1а генотипом, у 5 (25,0%) с 3а генотипом, у 1 (12,5%) с 1в+3в генотипом и у 2 (13,3%) со 2а генотипом HCV. В наблюдениях симптом холестаза в виде кожного зуда отмечали у 8 (11,9%) больных с 1в генотипом, 2 (25,0%) с 1а генотипом, 3 (15,0%) с 3а генотипом, 1 (12,5%) с 1в+3а генотипом. У наблюдаемых больных со 2а генотипом - у 1 (6,7%) больного.

Такие симптомы как кровоточивость слизистых, отмечали у 15 (22,4%) больных и на инверсию сна также жаловались 12 (17,9%) больных с 1в генотипом. У больных с 1а генотипом выявляли геморрагические нарушения у 2 (25,0%) больных и у 1 (12,5%) инверсию сна. Такие же нарушения выявляли у 3 (15,0%) больных и у 2 (10,0%) пациентов с 3а генотипом HCV. У больных с микст 1в+3а генотипом в 12,5% случаев отмечали кровоточивость из слизистых и у 2 (25,0%) больных отмечали инверсию сна. На геморрагические нарушения жаловались 2 (13,3%) больных и на инверсию сна - 1 (6,7%) больной со 2а генотипом HCV. На снижение массы тела жаловались 14 (20,9%) больных с 1в генотипом, 2 (25,0%) больных с 1а генотипом, 2 (10%) больных с 3а генотипом, 2 (13,3%) пациентов со 2а генотипом. Больные, инфицированные 1в+3а генотипом вируса, жалобы данного характера не предъявляли. На увеличение живота жаловались 6 (9,0%) больных с 1в генотипом, 2 (25%) с 1а генотипом, 1 (5%) с 3а генотипом и 1 (6,7%) больной со 2а генотипом. Одним из основных симптомов хронического поражения печени является гепатомегалия. На увеличение размеров печени жаловались 40 (59,7%) больных с 1в генотипом, 5 (62,5%) больных с 1а генотипом, 8 (40,0%) больных с 3а генотипом, 3 (37,5%) больных с 1в+3а генотипом и 6 (40,0%) больных с 2а генотипом HCV. Пальмарная эритема отмечалась у 38 (56,7%) больных с 1в генотипом, у 4 (50,0%) больных с 1а генотипом, у 8 (40,0%) с 3а генотипом, у 5 (33,3%) больных со 2а генотипом и у 2 (25%) больных с 1в+3а генотипом HCV. Телеангиоэктазии и сосудистые звездочки на груди и передней брюшной стенке выявляли у 14 (20,9%) больных с 1в генотипом, у 2 (25,0%) больных с 1а генотипом, у 2 (20,0%) с 3а генотипом, у 2 (13,3%) больных с 2а генотипом. Спленомегалию определяли у 13 (19,4%) больных с 1в генотипом, у 2 (25,0%) больных с 1а генотипом, у 2 (10,0%) больных с 3а генотипом и у 1 (6,7%) со 2а генотипом HCV. Необходимо отметить, что у больных данных групп в 12 (60,0%) случаях был диагностирован ЦП класса В и С, а у остальных 8 (40,0%) - выявляли класс А по классификации Чайлд- Пью - у больных с 1в генотипом в 10 (14,9%) случаях наблюдали расширение вен нижней трети пищевода. Такие же изменения наблюдались при 1а генотипе у 12,5% больных с 3а генотипом в 5,0% случаев и у больных со 2а генотипом в 6,7% случаях. Формирование асцита наблюдали при 1в генотипе у 8 (11,9%) больных, при 1а генотипе у 2 (25%) пациентов, при 3а генотипе - в 1 (5,0%) случаях и со 2а генотипом у 1 (6,7%) больного.

Внепеченочные проявления в виде аутоиммунного тиреоидита наблюдалось у 13 (19,4%) больных с 1в генотипом, у 1 (12,5%) больного с 1а генотипом, у 2 (10,0%) больных с 3а генотипом, у больных с микст генотипом 1в+3а аутоиммунный тиреоидит отмечался в 2 (25%) случаях и у 3 (20%) больных со 2а генотипом вируса. Симптомы артрита диагностированы у 14 (20,9%) больных с 1в генотипом, у 2 (25%) больных с 1а генотипом, у больных с 3а генотипом - в 4 (20,0%) случаев, при 1в+3а - у 1 (12,5%) больного и у 1 (6,7%) пациента со 2а генотипом. Почечные нарушения в виде

гломерулонефрита диагностировали у 5 (7,5%) больных с 1в генотипом и у 1 (6,7%) больного с 1в+3а генотипом HCV.

Показатель АлАТ как показатель цитолиза составил: при 3а генотипе  $2,8 \pm 0,4$  мкмоль/л, при 1а генотипе показатели составили  $1,5 \pm 0,6$  мкмоль/л,  $3,2 \pm 0,5$  мкмоль/л определялся при 1в+3а генотипе, при 1в и 2а генотипе  $1,6 \pm 0,7$  мкмоль/л и  $1,3 \pm 0,4$  мкмоль/л соответственно. Показатели АлАТ при 3а и микст 1в+3а генотипе достоверно отличались от показателей остальных групп ( $P < 0,05$ ) (таблица 2).

**Таблица 2.**

**Лабораторные показатели HCV в зависимости от генотипа вируса**

Показатели	1 в	1 а	2 а	3а	1 Б+3а
АлАТ мкмоль/л	$1,6 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,4^*$	$3,2 \pm 0,5^*$
Тимоловая проба ЕД	$33,6 \pm 12,6$	$22,6 \pm 4,6$	$14,4 \pm 3,7$	$7,0 \pm 2,0$	$19,6 \pm 6,7$
ЩФ ЕД/ л	$298 \pm 56,6$	$188 \pm 17,8$	$263 \pm 19,7$	$254,5 \pm 25,5$	$282 \pm 65,2$
ПТИ %	$77,3 \pm 3,4$	$75,4 \pm 2,7$	$74,3 \pm 1,9$	$71,0 \pm 2,5$	$77,3 \pm 6,9$

\*Разница достоверна в сравнении с остальными группами.

Тимоловая проба в среднем составила  $33,3 \pm 12,6$ ;  $22,6 \pm 4,6$ ,  $19,6 \pm 6,7$ ;  $14,4 \pm 3,7$  и  $7,0 \pm 2,0$  ЕД при 1в, 1а, 1в+3а, 2а и при 3а генотипе соответственно, и при динамическом наблюдении имела тенденцию к снижению. Значительно повышалась активность щелочной фосфатазы, средние показатели, которых составили  $298 \pm 56,6$ ,  $188 \pm 17,8$   $282,0 \pm 65,2$ ,  $263 \pm 19,7$ , и  $254,5 \pm 25,5$  ммоль/л при 1в, 1а, 1в+3а, 2а и при 3а генотипе соответственно. Средний уровень протромбинового индекса составил  $77,3 \pm 3,4\%$ ,  $75,4 \pm 2,7\%$ ,  $77,3 \pm 6,9\%$ ,  $74,3 \pm 1,9\%$ , и  $71,0 \pm 2,5\%$  при 1в, 1а, 1в+3а, 2а и при 3а генотипе соответственно.

**Обсуждения.** Таким образом, полученные результаты клинических исследований показали, что 1в и 1а генотипы вызывают более выраженный патологический процесс, что свидетельствует о более агрессивных антигенных и патогенных свойствах данных генотипов по сравнению с 2а, 3а и 1в+3а генотипами HCV. При микст 1в+3а генотипах показатели степени активности патологического процесса можно было сравнить с показателями инфицированных больных 1в генотипом, что в свою очередь свидетельствует о ведущей роли 1в генотипа при инфицировании микст генотипами HCV. Показатели некротически-воспалительного процесса в печени при 3а генотипе имели не выраженный характер, что свидетельствовало - о неагрессивных антигенных и патогенных свойствах данного генотипа. На наш взгляд минимальная активность патологического процесса в печени при 2а генотипе HCV, связана с менее выраженными цитопатическими и антигенными свойствами данного генотипа в сравнении с вышеуказанными генотипами HCV.

Резюмируя можно утверждать, что у больных при разных генотипах отмечались характерные свойства вируса, что отражалось в клинических и лабораторных нарушениях при HCV-инфекции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1.Соколова Т.В. Преподавание в высшей школе проблемы вирусных гепатитов, возбудители которых передаются парентеральным путем /Т. В. Соколова //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - N2,- С.59.

- 2.Игнатова Т.М. Натогенез хронического гепатита С /Т. М. Игнатова, В. В. Серов //Архив патологии. - 2001. -Т.63,№3.-С.54-59.
- 3.Орлова И И. Хронический гепатит С /И.И. Орлова, З.М. Зайнутдинов, Е С. Каганов //Вопросы современной педиатрии. -2002. -Т. 1 ,№4. -С .36-43.
- 4.Абдукадырова М. А. Вирусный гепатит С., Авгореф. Дисс... д-ра мед. наук.— Ташкент, 2002.—36 с.
- 5.Покровский В.И. Хронический гепатит С: современные представления о пато- и морфогенезе. Концепция противовирусной стратегии гепатоцитов /В.И. Покровский, Г .И. Непомнящих, Н.П. Толоконская //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2003.-Т. 135,№4.-С.364-376.
- 6.Гепатит С в Узбекистане /О. М. Миртазаев, К. Х. Юлдашев, Э. М. Мустафаева, Д. С. Мирзабаев //Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. - №4.-С.23-26.
- 7.Клинико-эпидемиологическая, социальная и морфологическая характеристика больных хроническим гепатитом С /А. Т. Журкин, И. В. Хомченко, В. А. Цинзерлип.', С. Л. Фирсов //Эпидемиология и инфекционные болезни. -2002. - №6.-С.33-36.

**РЕЗЮМЕ**  
**ОСОБЕННОСТИ HCV -ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ**  
**ОТ ГЕНОТИПА ВИРУСА**

Полученные результаты исследований показали, что 1в и 1а генотипы вызывают более выраженный некротически-воспалительный процесс в гепатоцитах. Данный факт доказывают о более агрессивных антигенных и патогенных свойствах 1в и 1а генотипов по сравнению с 2а, 3а и 1в+3а генотипами HCV.

**SUMMARY**  
**FEATURES OF HCV INFECTION DEPENDING**  
**ON GENOTYPE VIRUS**

The results of studies have shown that 1a and 1b genotypes that are more pronounced necrotic-inflammatory process in hepatocytes. This fact proves the more aggressive of the antigenic and pathogenic properties of 1a and 1b genotypes compared with 2a, 3a and 1b +3 a genotypes HCV.

**ХУЛОСА**  
**ВИРУС ГЕНОТИПИГА ҚАРАБ HCV-ИНФЕКЦИЯНИНГ**  
**ХУСУСИЯТЛАРИ**

Текширувлар натижасида 1в ва 1 а генотиплари аниқланганда гепатоцитларда йирингли-некротик жараёнлар кучли бўлади. Ушбу омил 1в ва 1а генотипларнинг антигенли ва патоген таъсирларининг 2а, 3а ва 1в+3а генотипларга қараганда кучлироқ таъжовузкор эканлигини кўрсатади.

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ.

Темирова С.Ё., Ахмедова Х.Ю.

НИИ ЭМИЗ МЗ РУз

**Ключевые слова:** генитальный герпес, антигены гистосовместимости.

**Актуальность.** Все существующие представления о связи антигенов гистосовместимости с болезнями основаны на многочисленных исследованиях ученых [1,2,4,5,6,10], указывающих на положительные и отрицательные ассоциации HLA с рядом заболеваний в сравнении с обычным распределением их в популяции.

Популяционно-генетические исследования принесут сведения об ареалах распространенности различных HLA генов в разных странах, среди различных национальностей и в различных географических зонах. Это может дать возможность прогнозировать ожидаемые частоты тех или иных заболеваний, чувствительность к которым сцеплена с тем или иным HLA геном или HLA гаплотипом. Во-вторых, в некоторых случаях обнаружение определенного HLA антигена имеет диагностическое и персонально прогностическое значение. Например, по данным разных авторов от 88 до 96% лиц, страдающих анкилозирующим спондилитом, несут ген HLA-B27 при его частоте среди здоровых лиц всего 4%. Следовательно, обнаружение антигена HLA-B27 фактически прямо означает вероятность появления спондилита у данного индивидуума [1,4,5,7,8,9].

Вместе с тем генетическая предрасположенность организма к патологии реализуется под воздействием окружающей среды, то есть любая генетическая предрасположенность организма к патологии условна. Проявится она или нет, решают специфические и неспецифические факторы окружающей среды. Это значит, что организму можно обеспечить такие условия существования, в которых опасность реализации повышенного риска к заболеванию можно полностью предупредить или по крайней мере свести к минимуму [4,5].

Анализ многолетних трудов ученых в исследованиях взаимосвязей HLA антигенов и заболеваний показал, что эти работы проведены в основном на популяциях европеоидов, что диктует необходимость выявления особенностей распределения антигенов гистосовместимости на коренных жителях г.Ташкента.

**Цель исследования.** Изучение особенностей распределения антигенов гистосовместимости у больных генитальным герпесом.

**Материал и методы.** Изучение распределения антигенов гистосовместимости проводили на лимфоцитах венозной крови, выделенных в градиенте плотности фиколла-верографина. Определение HLA-антигенов осуществляли в лимфоцитотоксическом тесте [1,7] с анти-HLA сыворотками, производства РЦИТТ, г.Санкт-Петербург. Выявляли 17 специфичностей HLA-A и 20 специфичностей HLA-B. В качестве комплемента использовали нормальную кроличью сыворотку. Учет результатов проводили под микроскопом по 4-х бальной шкале (Terasaki P.J., Mc.Clelland J.,1964) (5).

У 25 больных с генитальным герпесом были обследованы половые партнеры. Из обследованных только в 56% случаях были выявлены в анамнезе эпизоды генитального герпеса у полового партнера, которые протекали в клинически выраженной форме. В

остальных 44% случаях у половых партнеров больных генитальным герпесом в анамнезе не наблюдалась клиника генитального герпеса. При более тщательном опросе этих лиц в 66,7% случаях мужчины жаловались на чувство жжения в области гениталий после полового контакта, в 72,7% случаях наличие в анамнезе хронического вагинального кандидоза. Вышеуказанные жалобы могут быть симптомами латентной герпетической инфекции. При серологическом обследовании этих лиц отмечалось повышение уровня IgG к ВПГ и отрицательные результаты обследования IgM. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что в патогенезе формирования различных клинических форм течения заболевания при гепевирусной инфекции важная роль принадлежит не только свойствам вируса (вирулентность и патогенность), но прежде всего иммунологическим и генетическим особенностям человеческого организма.

Определение антигенов системы HLA в лимфоцитах периферической крови 20 пар больных с генитальным герпесом и 13 относительно здоровых жителей г. Ташкента коренной популяции без признаков герпесвирусных инфекций в анамнезе (повышение температуры, высыпания различной локализации, общее недомогание и т.д.) проведено в лаборатории клинической иммунологии НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз (зав. лабораторией д.м.н. Гулямов Н.Г.). Результаты исследования обработаны общепринятыми статистическими методами с использованием компьютерных программ с определением критерия достоверности ( $\chi^2 > 3,841$ , что соответствует  $P < 0,05$ ), показателя относительного риска ( $RR > 2,0$ ).

С учетом того, что у половых партнеров 25 больных с генитальным герпесом в 56% случаях были выявлены в анамнезе эпизоды генитального герпеса, которые протекали в клинически выраженной форме, в остальных 44% случаях у половых партнеров больных генитальным герпесом в анамнезе не наблюдалась клиника генитального герпеса, исследуемые были распределены следующим образом – 39 больных с клиническими проявлениями герпесвирусных инфекций и 11 контактных, в анамнезе которых отсутствовали признаки перенесенного заболевания. Контрольную группу составили 13 относительно здоровых лиц с отсутствием признаков герпесвирусных инфекций в анамнезе.

Анализ распределения антигенов гистосовместимости в группе относительно здоровых лиц показывает наибольшую частоту встречаемости HLA антигенов A2 и B13 (38,5% и 30,8%, соответственно), что согласуется с данными, полученными ранее сотрудниками данной лаборатории на 245 донорах в 1980-1990 гг. [7].

Сопоставление распределения антигенов гистосовместимости у больных ГВИ с проявлениями заболевания (39 больных) и здоровых показало, что направленность изменений некоторых HLA антигенов неодинакова. С довольно высокой частотой встречаются HLA антигены A2, A19, B8, B14, B17, B18. Но статистический анализ позволил выделить лишь с высокой достоверностью HLA антигены B14 (28,21% против 0,00% в контрольной группе;  $\chi^2 - 4,14$ ); B17 (41,03% против 7,69% в контроле;  $\chi^2 - 4,11$ ;  $RR - 7,11$ ;  $EF - 7,11$ ) (табл. 1).

Достоверно высоко отличаются группа здоровых и больных герпес вирусными инфекциями и их партнеров с клиническими проявления по HLA B40 ( $\chi^2 - 6,24$ ), который отсутствует в группе больных и регистрируется в группе относительно здоровых лиц.

Таблица 1.

**Распределение некоторых антигенов гистосовместимости системы HLA у больных с генитальным герпесом с клиническими проявлениями заболевания (n=39)**

HLA-антигены	Частота встречаемости у здоровых (в %) n = 13	Частота встречаемости у больных (в %) n = 39	RR	$\chi^2$
B8	7,69	28,21	4,71	2,31
B14	7,69	33,33	6,00	3,26
B17	7,69	41,03	7,11	4,11
B18	7,69	25,64	4,14	1,88
B40	15,38	0	0,00	6,24

Примечание:  $\chi^2$  – критерий достоверности выше 3,841, что соответствует

$P < 0,05$

$RR > 2,0$  - показатель относительного риска

Показатель относительного риска или иначе показатель силы ассоциации свидетельствует о положительной ассоциации, если  $RR > 2,0$  того или иного HLA антигена с заболеванием. Итак, наличие HLA антигенов B8 ( $RR - 4,71$ ); B14 ( $RR - 6,00$ ); B17 ( $RR - 7,11$ ); B18 ( $RR - 4,14$ ) говорит о положительной ассоциации данного заболевания с этими антигенами, но достоверно часто регистрируются только HLA антигены, указанные нами выше – B14, B17 (табл. 1).

Анализ распределения HLA антигенов в группе партнеров больных генитальным герпесом без клинических проявлений показывает, что у данного контингента лиц встречается основной набор антигенов, и статистическое сопоставление полученных данных с контролем не выявил какие-либо различия, за исключением высокого значения относительного риска по HLA B10 ( $RR - 2,67$ ), регистрация которого отмечалась в группе партнеров в 18,18%, в группе здоровых в 7,69%.

Нами проведен сравнительный анализ распределения антигенов гистосовместимости в группе партнеров без клинических проявлений и группой больных и партнеров с проявлениями заболевания. Полученные результаты показывают наличие существенных отличий в данных группах. Так, в группе с выраженными клиническими проявлениями высоко достоверно выявлены HLA B8 и B14 ( $\chi^2 = 3,98$  и  $\chi^2 = 4,95$ , соответственно) с частотой встречаемости 28,21% и 33,33%, соответственно, при отсутствии их в группе партнеров без клинических проявлений.

Также отмечена высоко достоверная разница HLA B40 как относительно больных и партнеров с клиническими проявлениями ( $\chi^2 = 11,32$ ), так и группы здоровых лиц ( $\chi^2 = 6,24$ ). Полученные результаты указывают на высоко достоверные различия в этих группах по HLA B40 и, возможно, данный антиген можно оценивать как ген устойчивости или резистентности к данному заболеванию.

Гаплотипический анализ распределения антигенов гистосовместимости в сравниваемых группах показывает, что достоверные отличия в группе относительно здоровых лиц и партнеров без клинических проявлений отмечаются лишь по гаплотипу A2B21 ( $\chi^2 - 2,90$ ), в группе больных и партнеров с клиническими проявлениями по

гаплотипам A1B22, A1B35, A3B35, A9B14, A10B22, A28B12, A28B21 и A28B22, которые выявляются у здоровых и отсутствуют в сравниваемой группе ( $\chi^2 - 3,06$ ).

**Таблица 2.**

**Распределение некоторых антигенов гистосовместимости системы HLA у больных с генитальным герпесом и их партнеров**

HLA-антигены	Частота встречаемости у здоровых (в %) n = 13	Частота встречаемости у больных (в %) n = 39	Частота встречаемости у партнеров без клинических проявлений (в %) n = 11	RR	$\chi^2$
B8	7,69	28,21	0,00	4,71/0,00	2,31/3,98
B14	7,69	33,33	0,00	6,00/0,00	3,26/4,95
B17	7,69	41,03	9,09	7,11/0,17	4,11/3,21
B18	7,69	25,64	0,00	4,14/0,00	1,88/3,53
B40	15,38	0,00	27,27	0,00/0,00	6,24/11,32

Примечание:  $\chi^2$  – критерий достоверности выше 3,841, что соответствует  $P < 0,05$   
 RR > 2,0 - показатель относительного риска

Числитель – показатели больных и партнеров с клиническими проявлениями относительно здоровых лиц

Знаменатель – показатели больных и партнеров с клиническими проявлениями относительно партнеров без клинических проявлений

Анализ распределения гаплотипов в группах партнеров без клинических проявлений и группой больных и партнеров с клиническими проявлениями показал различия по гаплотипам: по HLA A1B13, который высоко достоверно регистрировался в группе без клинических проявлений ( $\chi^2 - 10,98$ ) и по HLA A1B35, A3B21, A3B35, A19B13 и A28B7 ( $\chi^2 - 10,98$ ), которые отсутствовали в группе с клиническими проявлениями.

Таким образом, гаплотипический анализ показывает, что лица, имеющие в фенотипе вышеперечисленные гаплотипы обладают определенной резистентностью к данному заболеванию. HLA гаплотипы предрасположенности не выявлены.

**Выводы:**

1. Распределение HLA-антигенов у больных генитальным герпесом в узбекской популяции имеет свои определенные особенности. Предрасположенность к генитальному герпесу может быть обусловлена антигенами HLA B8 и B14 ( $\chi^2 = 3,98$  и  $\chi^2 = 4,95$ , соответственно). Антигенами резистентности или устойчивости к данному заболеванию выявлены антигены HLA B40.

2. HLA гаплотипы A1B13, A1B35, A3B21, A3B35, A19B13 и A28B7 ( $\chi^2 - 10,98$ ), высоко достоверно регистрировались в группе партнеров больных генитальным герпесом без клинических проявлений и, видимо, обуславливают латентное течение данного заболевания.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ахмедова Х.Ю. Особенности распределения антигенов HLA у больных вирусными гепатитами в узбекской популяции // Автореф. дисс. ... канд.мед.наук (14.00.10).- С.Петербург, 1991.- 16 с.

2. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика – М., 1983.- 312 с.
3. Певницкий А.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA антигенов с заболеваниями //Вестник Акад. мед. наук СССР.- 1986.-N 7.- С.48-51
4. Рашидова Р.А., Шимолин А.П., Ахмедова Х.Ю. Антигены гистосовместимости при хронических инфекционных процессах // Тез. докл.конф. Профил. и диагностика инфекционных заболеваний, Ташкент.-1990.-С.73-74
5. Серова Л.Д., Шабалин В.Н. Биологические основы формирования ассоциаций антигенов системы HLA и предрасположенности к заболеванию // Вестник Акад. мед. наук СССР. 1984.-N 1- С. 68-75
6. Хаитов Р.М.,Алексеев П.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека. /Иммунология, 2001.-N 3.-С.68-75
7. Шимолин А.П., Рашидова Р.А., Ахмедова Х.Ю. Распределение антигенов гистосовместимости в популяции коренного населения Узбекистана //Узбекский биологический журн.-1986.-№5.-С.55-57
8. Sheehan NJ. The ramifications of HLA-B27. J R Soc Med. 2004 Jan;97(1):10-4.
9. Sheehan NJ. HLA-B27: what's new? Rheumatology (Oxford). 2010 Apr;49(4):621-31. Epub 2010 Jan 18.
10. Terasaki P.J., Mc.Clelland J. – Nature.- 1964.-Vol. 204. – P. 998-1000.

## **РЕЗЮМЕ**

### **РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНОВ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ.**

Проведено изучение распределения антигенов гистосовместимости 25 больных с генитальным герпесом и их половых партнеров. Выявлено, что предрасположенность к генитальному герпесу может быть обусловлена антигенами HLA B8 и B14. HLA B40 и HLA гаплотипы A1B13, A1B35, A3B21, A3B35, A19B13 и A28B7 высоко достоверно регистрировались в группе партнеров больных генитальным герпесом без клинических проявлений и, видимо, обуславливают латентное течение данного заболевания.

## **SUMMARY**

### **PARTICULARITIES OF THE DISTRIBUTION OF HISTOCOMPATIBILITY ANTIGENS IN PATIENTS WITH GENITAL HERPES.**

It was studied particularities of the distribution of histocompatibility antigens in 25 patients with genital herpes and their sexual partners. It was revealed that a predisposition to genital herpes can be caused by HLA antigens B8 and B14. HLA B40 and HLA haplotypes A1B13, A1B35, A3B21, A3B35, A19B13 and A28B7 highly reliably detected in the partners group of patients with genital herpes without clinical manifestations, and, apparently, determined latent course of the disease.

## **ХУЛОСА**

### **ГИСТОЛОГИК МОСЛИГИ АНТИГЕНЛАРНИНГ ГЕНИТАЛ ГЕРПЕС КАСАЛЛИКЛИГИДА ТАХСИМЛАНИШИ**

25 генитал герпес билан касалланган беморларда ва улар билан жинсий алоқада бўлган шахсларда гистологик мослиги антигенларнинг тахсимланиши ўрганилган. Шу

касалликка мойиллик беморларда В8 ва В14 НLА антигенлар аниқланганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Юқори даражада НLА В40 ва А1В13, А1В35, А3В21, А3В35, А19В13 и А28В7 НLА гаплотиплар клиник белгилар бўлмаган беморларда аниқланган ва бу касаллик латент шаклида ўтаётганлиги хақида далолат беради.

УДК: 616.24-002.5:616.9

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ КРИПТОКОККОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В УЗБЕКИСТАНЕ

Тилавбердиев Ш.А.<sup>1</sup>, Исхаков Э.Д.<sup>2</sup>, Бегулова А.А.<sup>1</sup>, Исаева Г.Н.<sup>1</sup>,  
Абрарова Д.Р.<sup>2</sup>, Рахматова Х.А.<sup>3</sup>, Файзуллаева З.<sup>3</sup>, Осипова С.О.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> - Республиканский Центр по борьбе со СПИДом МЗ РУз,

<sup>2</sup> - НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз,

<sup>3</sup> - НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз.

**Ключевые слова:** криптококкоз, аспергиллёз, ВИЧ, гемобластоз, микоз.

**Актуальность.** Криптококкоз – оппортунистический микоз, вызываемый *Cryptococcus* spp., чаще всего проявляется в виде менингоэнцефалита и др. патологии ЦНС, реже встречаются поражения легких. Группы риска включают ВИЧ-инфицированных, больных гемобластозами, лиц, длительно получающих ГКС, больных декомпенсированным сахарным диабетом, реципиенты трансплантатов и др. Основным методом диагностики является выявление *C. neoformans* при микроскопии и посеве СМЖ, крови и других субстратов, а также определение криптококкового антигена в спинномозговой жидкости (СМЖ) и крови. Диагностическая чувствительность посева СМЖ – 50–70%. Определение криптококкового антигена в СМЖ и сыворотке крови имеет важное значение в ранней диагностике. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (Pastorex 90%. Crypto-Plus, Bio-Rad) превышают 90% [1]. Аспергиллез является ведущей грибковой инфекцией у больных гемобластозами, злокачественными опухолями, реципиентов трансплантатов, ВИЧ-инфицированных [2,3,4]. Согласно европейскому протоколу (EORTC/MSG) диагностика инвазивного аспергиллеза легких основана на рентгенографических данных (КТ и др.), выявлении галактоманнана (компонент клеточной стенки *Aspergillus*) в бронхоальвеолярном лаваже, сыворотке крови, обнаружении *Aspergillus* spp. при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения.

Настоящее исследование выполнено благодаря тест-системам для определения антигенов *Cryptococcus* spp. и *Aspergillus* spp., любезно предоставленным фирмой ВЮ-РАД (США) Республиканскому Центру по борьбе со СПИДом МЗ РУз.

**Цель исследования:** диагностировать криптококкоз и аспергиллез у ВИЧ-инфицированных и больных гемобластозами с патологией ЦНС и респираторного тракта.

**Материалы и методы.** Обследовали 25 ВИЧ-инфицированных в стадии 2-4, из них 16 получали АРВТ (ТДФ+ЗТС+ЛРВ/г). и 14 больных гемобластозами ( 5 больных острым миелобластным лейкозом, 4 – острым промиелоцитным лейкозом, 1 – хроническим лимфолейкозом, 1 – миелобластным лейкозом, 1 - острым эозинофильным лейкозом, 1- острым лимфолейкозом, 1 – миеломной болезнью с трансформацией в острый

плазмобластный лейкоз). Все больные лейкозами получали химиотерапию (доксорибуцин, винкристин, циклофосфат, метотрексат, цитарабин, этопозид). Респираторная патология отмечалась у 13 ВИЧ-инфицированных, неврологическая – у 18. Из 14 больных лейкозами респираторная патология отмечалась у 10 больных, неврологическая - у 6.

Криптококкоз диагностировали методом ИФА по определению растворимых антигенов *Cryptococcus neoformans* в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ), тест-система PASTOREX™ CRYPTOPLUS 61747, BIO-RAD и при посеве СМЖ на среду Сабуро.

Аспергиллез диагностировали, определяя галактоманновый антиген *Aspergillus spp.* в сыворотке крови с помощью ИФА, тест система PLATELIA™ *Aspergillus Ag*, BIO-RAD и при посеве образцов мокроты и СМЖ на среду Сабуро с глюкозой. Выделенные культуры идентифицировали по морфологическим признакам, при микроскопии использовали нативный препарат.

**Результаты и обсуждение.** Растворимые антигены *C. neoformans* определяли в сыворотке крови 14 больных лейкозами. Положительные результаты были получены у 4 больных; у 2 больных острым промиелоцитарным лейкозом, у 1- хроническим лимфолейкозом, 1 - острым эозинофильным лейкозом. У всех антигены *C. neoformans* определялись в сыворотке крови, у одного - в СМЖ. У 3 из них наблюдалось сочетание неврологических и респираторных симптомов.

Приводим клинический пример больной, у которой растворимые антигены *C. neoformans* были выявлены в сыворотке крови. СМЖ, при посеве СМЖ *C. neoformans* не определялись, но был выделен *A. niger*.

**Б-ная К. и/б 391.** 1985 г. р. Диагноз – острый миелобластный лейкоз с эозинофилией, активный период с января 2017 г. Сопутствующий диагноз: хронический обструктивный бронхит в стадии обострения.

При поступлении: Миелограмма: КМП – многоклеточный, эозинофилы-48%, бласты 21,6%, МКЦ -1. Цитохимический анализ – Реакция на МПО – положительный, гликоген – положительная в мелко гранулярной форме.

15.02.2017. Общее состояние тяжелое. Жалобы на лихорадку, головную боль, тошнота, эпизоды рвоты, резкое ухудшение зрения, диплопию. Геморрагический синдром, геморрагии локализуются преимущественно на конечностях.

Тоны сердца приглушены, умеренная тахикардия. Артериальное давление 100/60, пульс – 80/мин

Печень + 3,0, =4,0 см, безболезненная

Живот мягкий безболезненный

Общий анализ крови; Гемоглобин - 56 г/л, эритроциты -1,96 млн., Цветовой показатель - 0,5, тромбоциты- единичные, лейкоциты -0,4 тыс., бласты -11, моноциты -3%, сегмент ядерные -1%, эозинофилы – 3%, лимфоциты – 12%, СОЭ – 20 мм/час.

Биохимический анализ – общий белок - 67,6 г/л, общий билирубин – 45,06 мкмоль/л, АЛТ – 0,25 мкмоль/л, АСТ – 0,15 мкмоль/л.

Коагулограмма – ККВ-31 сек., ПТИ- 80%, ТПГ -120 мин., ФП – 5,77 г/л, ФА – 180 мин. РКС –abs.

15.02. 2017. Растворимые антигены *C. neoformans* выявлены в СМЖ и сыворотке крови. При посеве СМЖ выделен *Aspergillus niger*.

Сопутствующий диагноз – менингоэнцефалит сочетанной экологии -криптококкоз +аспергиллез. Назначен курс амфотерицина В с флуконазолом.

У больной клиническая картина менингоэнцефалита соответствует данным литературы, в частности, типичные менингеальные симптомы для грибковых менингитов, в отличие от бактериальных не характерны, и они выявляются примерно у 30% больных. Часто встречается ухудшение зрения, наблюдаемое у описываемой больной [2].

У 2 других больных лейкозами растворимые антигены *S. neoformans* были обнаружены в сыворотке крови, у одного из них на фоне неврологических симптомов и изменений респираторного тракта. Криптококкоз был диагностирован у 28,5%, что согласуется с данными литературы о втором месте криптококкоза после не-аспергиллезных поражений среди микозов, осложняющих течение заболеваний с выраженным иммунодефицитом [5]. Оптимальным сочетанием противогрибковых препаратов в лечении криптококкоза являются амфотерицин В и флуконазол [6]. Положительная ИФА на аспергиллез получена у 1 больного острым миелобластным лейкозом, осложненным хроническим обструктивным бронхитом, который относится к группам риска по развитию аспергиллеза легких. Из мокроты этого больного был выделен *A. fumigatus*.

Из 25 ВИЧ-инфицированных растворимые антигены *S. neoformans* определялись у 1 (4%), не получавшего АРВТ, CD4<sup>+</sup>- лимфоциты -1 кл /мкл, галактоманновый антиген *Aspergillus spp.* – у 2 (8%) больных. У одного из них из мокроты выделен *A. fumigatus*. У всех трех больных рентгенологически выявлены патологические изменения в легких нетуберкулезного характера. Введение этих тестов позволяет резко улучшить диагностику микозов, распространенных у ВИЧ-инфицированных [7], способствовать повышению качества дифференциальной диагностики и тем самым избегать ненужного назначения антибактериальных препаратов и оптимизировать антиинфекционную терапию. Так, разработана оптимальная схема лечения криптококкоза у ВИЧ-инфицированных: антигрибковая терапия, улучшение функций иммунной системы с помощью АРВТ, при криптококковом менингите добавляется контроль внутричерепного давления [6].

**Выводы:** Впервые в Узбекистане у ВИЧ-инфицированных и больных онкогематологических больных диагностирован криптококкоз. Введение определения галактоманнана *Aspergillus spp.* повысит эффективность диагностики аспергиллеза легких, особенно в случаях отсутствия мокроты и сложностей при получения бронхоальвеолярного лаважа для микологического исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. [Chang C.C.](#), [Crane M.](#), [Zhou J.L.](#) et al. HIV and co-infections//Immunol Rev. 2013 Jul; 254(1): 114–142.
2. Климко Н.Н. (ред.). Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Росс. Национальные рекомендации. – М.- 2010. - 83 с.
3. Enoch D.A., Ludlam H., Brown N. Invasive fungal infeceions: a review of epidemiology and management options// J. Med. Microbiol. -2006.- P. 809-818.
4. Baddley J.W., Stephens J.M., Xiang Ji et al. Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes // BMC Infect Dis. – 2013 – Vol 13 – P. 29-35.
5. [Lortholary O](#), [Fernández-Ruiz M](#), [Perfect JR](#). The current treatment landscape: other

fungal diseases (cryptococcosis, fusariosis and mucormycosis). [J Antimicrob Chemother.](#) 2016 Nov;71(suppl 2):ii31-ii36.

6. Srichatrapimuk S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and cryptococcosis.// *AIDS Res Ther.* 2016; 13: 42.

7. [Schmiedel Y, Zimmerli S.](#) Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia. [Swiss Med Wkly.](#) 2016 Feb 22;146:w14281.

## РЕЗЮМЕ

### ПЕРВЫЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ КРИПТОКОККОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В УЗБЕКИСТАНЕ

На криптококкоз и аспергиллез обследовали 25 ВИЧ-инфицированных в стадии 2-4, и 14 больных гемобластозами с применением ИФА и тест систем PASTOREX™ CRYPTOPLUS 61747, BIO-RAD и PLATELIA™ Aspergillus Ag, BIO-RAD и микологического исследования СМЖ и мокроты.

Антигены *C. neoformans* обнаружены у 4 больных гемобластозами; у всех антигены определялись в сыворотке крови, у 1 - в СМЖ. У 3 из них наблюдалось сочетание неврологических и респираторных симптомов. У 1 больной диагностирована микст-инфекция – в крови и СМЖ определялись антигены *C. neoformans*, при посеве СМЖ *C.* был выделен *A. niger*. Из 25 ВИЧ-инфицированных растворимые антигены *C. neoformans* определялись у 1 (4%), не получавшего АРВТ, CD4<sup>+</sup>- лимфоциты -1 кл /мкл, галактоманновый антиген *Aspergillus spp.* – у 2 (8%) больных. У одного из них из мокроты выделен *A. fumigatus*. Применение ИФА с использованием тест- систем BIO-RAD повышает эффективность диагностики криптококкоза и аспергиллеза у ВИЧ-инфицированных и больных гемобластозами .

## SUMMARY

### THE FIRST EXPERIENCE OF CRYPTOCOCCOSIS DIAGNOSIS IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS AND ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS IN UZBEKISTAN

25 HIV-infected individuals and 14 oncohematological patients were examined for cryptococcosis and aspergillosis by ELISA with test-systems PASTOREX™ CRYPTOPLUS 61747, BIO-RAD and PLATELIA™ Aspergillus Ag, BIO-RAD and mycologic study of cerebral spinal fluid and sputum. Antigens of *C. neoformans* were detected in 4 oncohematological patients : in all of them antigens were found in serum, and in 1 – in cerebral spinal liquid. 4 of them had combination of neurologic and respiratory symptoms. Mixed - infection was diagnosed in 1 patient: in serum and cerebral spinal liquid (CSL) antigens of *C. neoformans* was found. *A. niger* was isolated from CSL. Antigens of *C. neoformans* and *Aspergillus galactomannan* were found in 1 (4%) and 2 (8%) of HIV-infected individuals respectively. Antigens of *C. neoformans* were determined in 1 HIV-infected individual without ARVT, CD4<sup>+</sup>- lymphocytes -1 /μl. Application of ELISA with test-systems of BIO-RAD improves efficiency of cryptococcosis and aspergillosis in HIV-infected and oncohematologic patients.

## ХУЛОСА

### ЎЗБЕКИСТОНДА ОИВ- ИНФЕКЦИЯСИЯСИ ВА ГЕМОБЛАСТОЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА КРИПТОКОККОЗ ТАШХИСОТИНИНГ ИЛК ТАЖРИБАСИ

25 та ОИВ – инфекциясининг 2-4 босқичи ва 14 та гемобластоз билан касалланган беморларда PASTOREX™ CRYPTOPLUS 61747, BIO-RAD ва PLATELIA™ Aspergillus Ag, BIO-RAD тест тизими ёрдамида ИФА усулида ва орқа мия суюқлиги ва балғамни микологик усулда криптококкоз ва аспергиллэзга текширилди.

*S. neoformans* антигенлари 4 та гемобластозли беморларда аниқланди; барча беморларда антиген кон зардобиди, 1 та беморда орқа мия суюқлигида аниқланди. Улардан 3 тасида неврологик ва ва респиратор симптоматика кузатилди. 1 та беморда микст - инфекция ташхисланди – конда ва орқа мия суюқлигида *S. neoformans* антигени аниқланди, орқа мия суюқлиги экмасида эса *A. niger*. ажратиб олинди. 25 та ОИВ – инфекцияси билан инфицирланганлардан *S. neoformans* эрувчан антигени 1 (4%) аниқланди, ушбу бемор АРВТ олмаган,  $CD4^+$ - лимфоцитлар микдори -1 кл /мкл, *Aspergillus spp.* галактоманнан антигени – 2 (8%) та беморда ташхисланди. Улардан 1 тасида балғамдан *A. fumigates* ажратиб олинди. ОИВ – инфекцияси ва гемобластоз билан касалланган беморларда криптококкоз ва аспергиллэзни ташхислашда BIO-RAD тест тизими ёрдамида ИФА ўтказиш самарадорликни оширади.

УДК 616.98:578.828.6

### БОРЬБА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ:

#### ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Тилавбердиев Ш.А.

Республиканский центр по борьбе со СПИДом,

Ташкент, Республика Узбекистан

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, СПИД, глубокие микозы, диагностика, лечение, профилактика.

ВИЧ остается одной из важнейших проблем глобального здравоохранения, он уже унес более 34 миллионов человеческих жизней. В настоящее время по данным ВОЗ во всем мире инфицировано более 37 миллионов человек, и их количество неуклонно растет. Возбудитель вызывает инфекционное заболевание, связанное с первичным поражением иммунной системы и развитием ярко выраженного вторичного иммунодефицита, на фоне которого активируется условно-патогенная и непатогенная микрофлора. Период выраженных клинических проявлений болезни был назван синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), хотя в настоящее время по рекомендации ВОЗ принят термин "ВИЧ-инфекция" (ВОЗ, 2015).

В борьбе с ВИЧ/СПИДом мировое сообщество в последние 15 лет достигло определенных успехов. По данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), число новых случаев заражения ВИЧ снизилось на 35%, а число смертей от СПИДа – на 41%. Еще совсем недавно лечение этого смертельно-опасного заболевания было очень дорогим и малодоступным. В настоящее время его получают свыше 15

миллионов человек. Специальная антиретровирусная терапия (АРТ) позволила не только продлевать жизнь ВИЧ-инфицированным пациентам, но и иметь им здоровых детей [7].

Вместе с тем, несмотря на колоссальные усилия мирового сообщества, пандемию ВИЧ-инфекции остановить пока не удастся. ВИЧ-инфицированным требуется АРТ в течение всей жизни пациента. Однако эта терапия не является средством предупреждения ВИЧ-инфекции (но препятствует передаче ВИЧ от матери к плоду) и не блокирует распространение вируса в организме человека даже в случае начала АРТ на ранних этапах инфекции. При этом раннее начало АРТ не предотвращает формирование латентного резервуара ВИЧ-инфекции. Кроме того АРТ, помимо тяжелых побочных эффектов препаратов, сопровождается образованием устойчивых форм вируса. В этих условиях, на первый план выходит профилактика и борьба с оппортунистическими инфекциями, представленными в первую очередь глубокими микозами [2, 5, 6].

Прекращение эпидемии ВИЧ-инфекции к 2030 году — одна из задач в списке целей устойчивого развития, который был единогласно принят странами-членами ООН в 2015 году. Полученный опыт в решении проблем ВИЧ будет играть определяющую роль в успешном достижении многих целей устойчивого развития, в частности, цели «Хорошее здоровье и благополучие», а также целей касательно вопросов гендерного равенства и расширения прав и возможностей женщин, глобального сотрудничества, а также установления принципов справедливости, мира и равноправия в обществе.

В июне 2016 года на сессии Генеральной Ассамблеи ООН была выражена серьезная обеспокоенность по поводу того, что более одной трети всех новых случаев заражения ВИЧ приходится на долю молодых людей в возрасте 15-24 лет, что ежедневно ВИЧ заражаются около 2000 молодых людей, что показатели смертности подростков от СПИДа повышаются, в результате чего СПИД вышел на второе место среди основных причин смертности подростков в мире. На форуме озвучены задачи к 2020 году, выполнение которых позволит добиться решающего перелома в борьбе с эпидемией ВИЧ-инфекции. В их числе:

- сокращение числа новых случаев ВИЧ-инфекции среди молодежи, взрослого населения на 75%;
- сокращение числа новых случаев инфицирования среди детей и подростков младшего возраста (до 15 лет) на 95%;
- увеличение числа детей и подростков, молодых людей и взрослых (в возрасте от 15 лет и старше), получающих АРТ до 81%.

Республика Узбекистан принимает активное и разностороннее участие в борьбе с этим опасным вызовом и достигла определенных успехов. Данные исследований дозорного эпидемиологического надзора свидетельствуют о снижении распространенности ВИЧ-инфекции внутри социальных групп, определяющих развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в стране. В то же время в рамках профилактических программ, ориентированных на общее население, в республике активно продвигается введение образовательных программ по вопросам ВИЧ-инфекции для учащейся молодежи. Среди достижений следует отметить разработку пособий и внедрение обязательных образовательных программ по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции во всех ВУЗах страны. Аналогичные программы были разработаны и внедряются в средних школах, лицеях и колледжах. Также в профилактическую работу активно вовлекаются местные сообщества (махалли, комитеты женщин) и неправительственные организации.

Вместе с тем, необходимо дальнейшее развитие и расширение мероприятий по усилению национального ответа на эпидемию ВИЧ-инфекции. В соответствии с Декларацией Тысячелетия ООН и Европейским планом действий по ВИЧ/СПИДу на 2012-2015 г.г. Республика Узбекистан приняла на себя обязательства совершенствовать меры, направленные на сдерживание эпидемии ВИЧ-инфекции. В этой связи была подготовлена Стратегическая программа Узбекистана по противодействию ВИЧ-инфекции на 2013-2017 г.г., разработанная с учетом устойчивого развития страны, экономического и социального роста, а также сохранения ее человеческого потенциала. Профилактика ВИЧ оправдана и с экономической точки зрения, поскольку ее проведение позволяет избежать необходимости лечения, ухода и социальной поддержки, которые потребуют значительных материальных затрат. При этом важнейшим результатом реализации Программы должно стать сохранение здоровья населения и прежде всего, молодежи Узбекистана.

Основная цель программы: Обеспечить вклад Республики Узбекистан в достижение Целей Развития Тысячелетия по противодействию распространения ВИЧ-инфекции путем совершенствования систем и механизмов, связанных с обеспечением универсального доступа к услугам по профилактике ВИЧ, лечению, поддержке и уходу за инфицированными.

Для противодействия ВИЧ Стратегическая программа придерживается следующих принципов:

1. Действия по вопросам, связанным с ВИЧ, осуществляются в соответствии с законодательством Узбекистана, которое совершенствуется с учетом международных рекомендаций.

2. Мероприятия по профилактике ВИЧ и ИППП проводятся с учетом особенностей традиций и культуры народов Узбекистана, включая предоставление профилактической информации на языках народов Узбекистана.

3. Действия по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции и ИППП проводятся на основе имеющегося опыта Узбекистана с учетом рекомендаций ВОЗ и ЮНЭЙДС, а также примеров лучшей мировой практики в данной области.

4. Граждане Узбекистана независимо от их ВИЧ-статуса, состояния здоровья или рода деятельности имеют равное право на получение доступа к квалифицированным услугам по профилактике, лечению, уходу и поддержке при ВИЧ-инфекции. Доступ к квалифицированным услугам также предоставляется группам лиц с особым статусом, таким как беженцы и лица без гражданства.

5. Лечение пациентов с ВИЧ осуществляется на бесплатной основе.

6. Предоставление услуг осуществляется с учетом потребностей целевых групп на принципах конфиденциальности, дружелюбности, консультирования и осознанного согласия.

7. Потребности женщин и детей учитываются как при разработке, так и проведении профилактических и лечебных программ по ВИЧ-инфекции.

8. Программы по профилактике, лечению и предоставлению ухода за пациентами с ВИЧ и ИППП проводятся в тесном сотрудничестве между государственными и общественными организациями.

Достижение целей, поставленных в Стратегической программе на 2013-2017 г.г. будет способствовать выполнению обязательств, принятых Республикой Узбекистан.

Программа также призвана способствовать координации усилий национальных и международных партнеров, вовлеченных в реализацию мероприятий по противодействию ВИЧ в Республике Узбекистан.

Основным регулирующим документом в сфере ВИЧ-инфекции является Закон Республики Узбекистан «О противодействии инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» № ЗРУ-353 от 23.09.2013 г. Координация мер в ответ на эпидемию ВИЧ в Республике осуществляется согласно Постановлению Президента Республики Узбекистан №ПП-1023 от 26.12.2008 г. «О дополнительных мерах по повышению эффективности противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан». Ведущим координирующим органом в этой сфере на национальном уровне является Республиканская комиссия по координации мероприятий по противодействию распространения ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан.

В Узбекистане комплексная стратегия по предотвращению распространения ВИЧ-инфекции (профилактика, диагностика, лечение, уход и поддержка) реализуется через государственную общенациональную сеть, состоящую из Республиканского и 14 региональных центров по борьбе со СПИДом.

В соответствии с решением Республиканской координационной комиссии (от 27.08.2010 г., № 7/1-1181), а также решением Президиума ВАК (от 30.09.2010 г., № 167/11), при Республиканском центре по борьбе со СПИДом создан научный Совет «Актуальные проблемы ВИЧ-инфекции» с целью координации научно-исследовательских работ по проблеме борьбы с ВИЧ/СПИДом, определения их актуальности, научной значимости и практической ценности.

Целесообразность создания данного органа обусловлена тем, что ВИЧ-инфекция в ходе своего патогенетического развития приводит к нарушению функций всех систем организма, что требует всестороннего научного подхода к изучению проблемы и анализу полученных результатов с привлечением различных специалистов узкого профиля.

Наряду с большим комплексом практических мероприятий в Республиканском центре по борьбе со СПИДом проводятся и интенсивные научные исследования. Одним из основных научных направлений является: «Диагностика, профилактика и лечение глубоких микозов, ассоциированных с ВИЧ/СПИД». В последние годы актуальность микозов во всем мире неуклонно растет. Быстрыми темпами увеличивается как частота, так и обусловленная ими летальность. Вместе с тем, распространенность различных вариантов микотических поражений, их эпидемиологические особенности остаются малоизученными [1, 2, 3]. С целью международной координации исследований в этом направлении была создана организация LIFE (Leading international fungal education). С помощью предложенной ею методики определяют предварительные эпидемиологические показатели для микозов во многих странах мира. Специалисты Центра СПИД также применили модель расчета LIFE PROGRAM для предварительной оценки распространенности микозов в Республике Узбекистан [4].

Фокусирование внимания на глубоких микозах в контексте ВИЧ/СПИД не случайно. Современными исследованиями показано, что почти половина смертей при СПИДе обусловлена оппортунистическими микозами, включающими кандидоз, криптококкоз, аспергиллез, пневмоцистоз. Об актуальности разрабатываемого направления говорит и новая заявленная цель UNAIDS: сократить ежегодную смертность при СПИДе за счет снижения частоты оппортунистических глубоких микозов ниже

500 000 случаев к 2020 году. На достижение этой цели ориентирован и Глобальный фонд противодействия грибковым инфекциям (GAFFI) [8, 9].

Однако, недостаточная изученность глубоких микозов, сложность и трудоемкость диагностики, неадекватность и, вследствие чего, неэффективность проводимой терапии, обуславливают высокую летальность (до 70-100%). В этой связи, поиск новых подходов к контролю глубоких микозов у ВИЧ-инфицированных больных, повышению эффективности их этиологической расшифровки, лечения и профилактики представляется весьма актуальным. Важным является объединение усилий ученых разных стран. Поэтому сотрудники Центра плодотворно сотрудничают со специалистами Великобритании, России, Индии. Налажены контакты с компанией «Bio-Rad» (США), являющейся лидером в производстве диагностических тест-систем для серологической диагностики глубоких микозов. Компания любезно предоставила для апробации в условиях Узбекистана ряд диагностических наборов. Их использование позволит впервые в стране получить достоверные данные по частоте пораженности глубокими микозами больных с ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, можно констатировать, что в последние годы в обществе существенно возросло понимание значимости проблемы ВИЧ/СПИДа и необходимости принятия серьезных и неотложных мер. Эффективное противодействие пандемии ВИЧ-инфекции и снижение числа новых случаев инфицирования ВИЧ могут быть достигнуты только с помощью широких, комплексных и целенаправленных профилактических мероприятий при взаимодействии различных служб и ведомств. При ВИЧ-инфицировании главное внимание необходимо уделить предупреждению развития оппортунистических инфекций, в частности, глубоких микозов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Н.В., Н.Н. Климко Н.Н., Цинзерлинг В.А. Диагностика и лечение инвазивных микозов: современные рекомендации. Вестник СПбМАПО. - 2010. - №4. - С.5-18.
2. Корнишева В. Г., Могилева Е.Ю. Микозы при ВИЧ-инфекции. Проблемы медицинской микологии. - 2013. - №4. - С.10-19.
3. Кулько А.Б. Спектр возбудителей глубоких микозов человека. Онкогематология. – 2012. - №3. - С.55-61.
4. Тилавбердиев Ш.А., Климко Н.Н., Деннинг Д.В. Использование модели LIFE program для оценки распространенности тяжелых и хронических микотических заболеваний в Республике Узбекистан. Проблемы медицинской микологии. - 2016. - №3. - С.3-6.
5. Тилавбердиев Ш.А., Мавлянова Ш.З. Микозы и ВИЧ-инфекция. Мед.журнал Узбекистана. – 2015. - №5. - С.67-71.
6. Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A., et al. Hidden killers: human fungal infections // Sci. Transl. Med. – 2012. – Vol. 19, №4 (165). – P.165.
7. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. - World Health Organization, 2013.
8. Global Action Fund for Fungal Infections. 2015 ‘95–95 by 2025’ Improving outcomes for patients with fungal infections across the world: a roadmap for the next decade. See <http://www.gaffi.org/roadmap/>.

9. Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500 000 by 2020 to be realized. Phil. Trans. R. Soc. B 371: 20150468. <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2015.0468> .

## **РЕЗЮМЕ**

### **БОРЬБА С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ**

**Тилавбердиев Ш.А.**

В последние годы существенно возросло понимание значимости проблемы ВИЧ/СПИДа и необходимости принятия серьезных и неотложных мер. Эффективное противодействие пандемии ВИЧ-инфекции и снижение числа новых случаев инфицирования ВИЧ могут быть достигнуты только с помощью широких, комплексных и целенаправленных профилактических мероприятий при взаимодействии различных служб и ведомств. При ВИЧ-инфицировании главное внимание необходимо уделить предупреждению развития оппортунистических инфекций. Международными организациями (UNAIDS, GAFFI) заявлена цель: сократить ежегодную смертность при СПИДе за счет снижения частоты оппортунистических глубоких микозов ниже 500 000 случаев к 2020 году.

## **ХУЛОСА**

### **ЗАМОНАВИЙ БОСҚИЧДА ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИГА ҚАРШИ КУРАШ: МАҚСАДЛАР ВА ВАЗИФАЛАР**

**Тилавбердиев Ш.А.**

Республика ОИТС га қарши кураш маркази, Тошкент, Ўзбекистон Республикаси Сўнги йилларда ОИВ/ОИТС муаммоси ва унинг ечими учун шошилиш ва жиддий чоралар заруриятининг ахамияти тобора ошиб бормоқда. ОИВ-инфекцияси пандемияси ва ОИВ янги касалланиш қолатларини олдини олиш чоралари турли хизмат ва идоралар ҳамкорлигида кенг қамровли, комплекс ва мақсадга йўналтирилган профилактик тадбирлар ўтказилгандагина амалга ошиши мумкин. ОИВ-касалланишда оппортунистик инфекцияларга муҳим эътибор қаратмоқ зарур. халқаро ташкилотлар (UNAIDS, GAFFI) 2020 йилга қадар оппортунистик чуқур микозлар учрашини 500 000 ҳолатдан паст миқдорда камайиши ҳисобига йил сайин ОИТС дан ўлим ҳолатларини қисқартиришни мақсад қилиб белгилаб олганлар.

## **SUMMARY**

### **CONTROL OF HIV – INFECTION AT PRESENT DAY STAGE MODERN : OBJECTS AND TASKS**

**Tilavberdiev Sh.A.**

Recently comprehension of the importance of HIV/AIDS problem and necessity of accepting urgent measures has been increased significantly. Efficient control of HIV-infection pandemy problem and decrease of the number of new cases of HIV-infection could be achieved only with the aid of wide, complex and purposeful measures with interaction of various organizations. The main trend in HIV-infection is prevention of opportunistic infections. International institutions

(UNAIDS, GAFFI) declared the object: decrease year mortality from AIDS at the expense of decrease of the frequency of opportunistic deep mycoses less than 500 000 cases per year by 2020.

УДК: 616.348-002.-44-092:616.34-008.64

## BLASTOCYSTIS HOMINIS: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Тойчиев А.Х.<sup>1</sup>, Наврузов Б.С.<sup>2</sup>, Пазылова Д.У.<sup>3</sup>, Осипова С.О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз.,

<sup>2</sup> – Ташкентская медицинская академия,

<sup>3</sup> – 1-я Республиканская клиническая больница МЗ РУз.

**Ключевые слова:** *Blastocystis hominis*, язвенный колит, крапивница, бластоцистоз, нитазоксанид, метронидазол.

**Актуальность.** *Blastocystis hominis* - представитель кишечной протистофауны человека и др. млекопитающих, птиц, амфибий, передающийся фекально–оральным путем. Распространенность инфекции среди населения в разных странах колеблется от 10% до 50%. Высокий уровень зараженности в некоторых странах объясняется плохими санитарно-гигиеническими условиями, низким социальным уровнем, в группу риска входят иммунокомпрометированные лица (больные злокачественными опухолями, ВИЧ-инфицированные, др.) [1,2]. Идентифицировано более 17 субтипов *B. hominis*, из них 1-9 субтипы встречаются у людей. В последние 10-15 лет патогенез бластоцистной инфекции интенсивно изучается, однако информация часто носит противоречивый характер [2].

Для бластоцистоза (Бц) характерны такие симптомы, как диарея, боль в животе и рвота [3]. Много информации о развитии острой и хронической крапивницы у больных Бц [4]. Начаты исследования взаимосвязей клинических проявлений и субтипов *B. hominis*. 3-й субтип доминирует среди населения, имеются указания на патогенность 4,7,8 субтипов *B. hominis* [5]. В последние годы накапливаются данные о роли *B. hominis* в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника [6], что представляет особый интерес.

Препаратом первой линии в лечении Бц является метронидазол (Мз) из класса нитроимидазолов, однако его применение не всегда приводит к элиминации простейших, а лишь к снижению интенсивности инфекции. Отмечается растущая резистентность к Мз, часто зависящая от дозы и субтипа паразита. Предлагались разнообразные схемы и дозы лечения Мз, начиная от 250-750 мг три раза в день в течение 10 дней до различных комбинаций с другими препаратами - паромомицином или триметоприм-сульфаметоксазолом. Наблюдали клиническое выздоровление и элиминацию *B. hominis*, вызванную комбинацией Мз и паромомицина у больных Бц с жалобами со стороны ЖКТ, хронической крапивницей (бактериальные и вирусные инфекции были исключены) [5].

Более эффективным лекарственным средством в отношении *B. hominis* признан нитазоксанид, препарат из класса тиазолидов, угнетающий активность ферментов анаэробного метаболизма простейших, но не млекопитающих. Применяется при лечении протозойных инфекций (*Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*) [7].

В Узбекистане ранее не проводилось сравнительное изучение эффективности Мз и нитазоксанида в лечении Бц.

**Целью настоящего исследования** было определение эффективности Мз и нитазаксанида в лечении Бц как моно- и сопутствующей инфекции у больных язвенным колитом по клиническим и паразитологическим критериям.

**Материалы и методы.** Исследования проводили на базе НИИ ЭМИЗ МЗ РУз и 1-й клинической больницы с 2015 г. по 2017 г.

В 1-ю группу входил 21 больной с диагнозом Бц с жалобами на периодические абдоминальные боли средней интенсивности, не связанные с приемом пищи, нестабильный стул, плохой аппетит в течение минимум 3 месяцев. Для исключения других инфекционных и неинфекционных заболеваний проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включая микробиологическое исследование. Из группы исключали больных с острыми и хроническими соматическими заболеваниями ЖКТ и выделением патогенных энтеробактерий. Возраст больных был от 10 до 32 лет, в среднем 16 лет. 40% мужчин и 60% женщин.

Во 2-ю группу входили 15 больных Бц с хронической крапивницей. Диагноз крапивницы ставился на основании клинических и лабораторных исследований. В группу входили больные, у которых противоаллергическая терапия, включающая антигистаминные препараты, ГКС и стабилизаторы мембран тучных клеток не привела к исчезновению симптомов или ремиссия продолжалась только во время приема препаратов. Больных с известным аллергическим фактором и/или сезонностью обострения исключали. Возраст больных был от 17 до 35 лет, в среднем 24,9 лет. 30% мужчин и 70% женщин.

В 3-ю группу входили 40 больных язвенным колитом с Бц в стадии обострения. Язвенный колит диагностировали, используя Монреальскую классификацию, на основании клинических, эндоскопических, рентгенологических и лабораторных исследований [8]. Возраст больных был от 16 до 63 лет, в среднем 33,4 лет, 60% мужчин и 40% женщин.

Больным всех трех групп проведен клинический осмотр и анкетирование (адрес, пол, возраст, жалобы, анамнез жизни и заболевания, результаты лабораторных и инструментальных исследований, подтвержденный узкими специалистами диагноз) до приема антипротозойных препаратов с последующим наблюдением через 1 мес., 3 мес. и 6 мес.

В 1-й группе клиническую динамику оценивали по исчезновению/ослаблению периодических болей в области живота, нестабильного стула, плохого аппетита. Клиническую динамику больных 2-й группы оценивали по исчезновению/уменьшению элементов крапивницы и зуда. В 3-й группе больных динамику клинического улучшения/ухудшения оценивали по следующим симптомам: наличие болей в животе, их локализация и интенсивность, частота дефекаций в сутки, примеси слизи, крови и гноя в кале, повышение температуры тела, метеоризм, слабость.

Паразитологическую диагностику осуществляли путем трехкратной копроскопии, используя формалин-этилацетатный метод обогащения (модифицированный метод Ritchie et al., 1953). Пробы стула брали с интервалом в 1-2 дня до начала лечения и через 1 мес., 3 мес. и 6 месяцев после окончания курса антипротозойного препарата. Пробы стула собирали в отдельные контейнеры с консервантом Турдыева.

Интенсивность *V. hominis* оценивали по количеству микроорганизмов в поле зрения (окуляр x10, объектив x40), число простейших подсчитывали по меньшей мере в 10 полях зрения. 1-2, 3-4 и 5-6 микроорганизмов в поле зрения оценивали соответственно как инфекцию низкой, средней и высокой интенсивности.

*Во всех группах больных проводили антипротозойную терапию Мз по схеме: по 2000 мг/день после приема пищи в 3 приема, перорально в течение 10 дней и нитазоксанидом по схеме: по 1000 мг/день после приема пищи в 2 приема, перорально, в течение 10 дней. Во время приема антипротозойных препаратов пациенты не принимали другие лекарственные средства.*

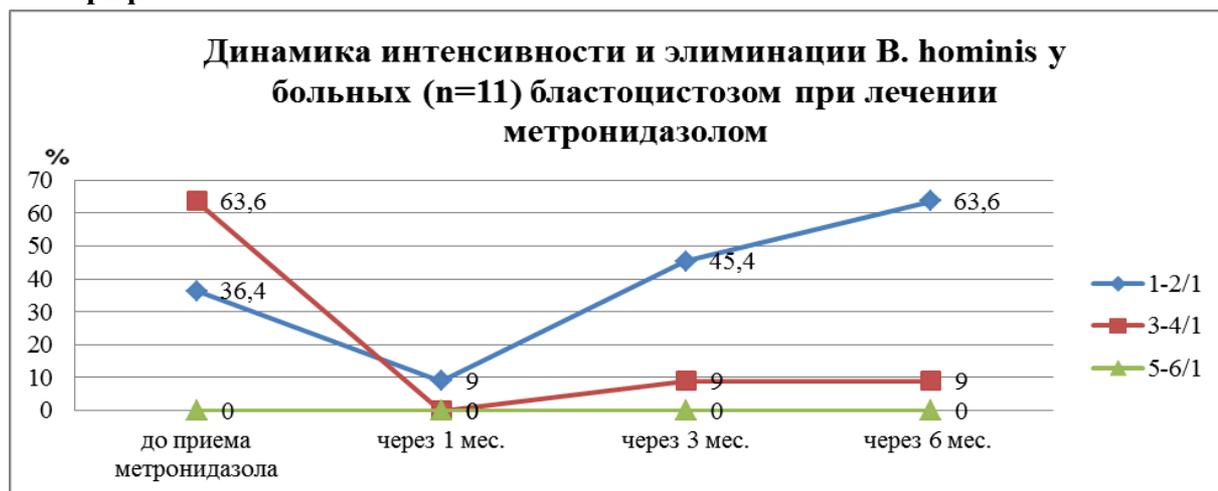
Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Origin 6.1. Использовали методы вариационной статистики.

### **Результаты и обсуждение.**

На графике 1 видно, что до начала терапии Мз средняя интенсивность инфекции определялась у  $63,6 \pm 14,5\%$  больных, низкая - у  $36,4 \pm 14,4\%$ . У 100% больных были абдоминальные боли и у  $72,7 \pm 13,4\%$  - симптомы энтероколита и плохой аппетит. Через 1 мес. после курса лечения средняя интенсивность инфекции не определялась, низкая выявлена у  $9 \pm 8,6\%$ . Динамика паразитологических и клинических параметров в этой группе больных в определенной степени совпадала: через мес. после курса лечения у всех больных исчезли симптомы энтероколита, у 91% больных исчезли абдоминальные боли и улучшился аппетит. У 1 больного с персистенцией *V. hominis* сохранились абдоминальные боли и плохой аппетит. Через 3 мес. у  $45,4 \pm 15\%$  больных диагностировалась низкая интенсивность инфекции и у  $9 \pm 8,6\%$  - средняя. Клиническое улучшение отмечалось у 91% больных, только 1 (9%) больной со средней интенсивностью инфекции продолжал предъявлять жалобы на плохой аппетит. Через 6 мес. число больных с низкой интенсивностью инфекции увеличилось до  $63,5 \pm 14,4\%$ , количество больных со средней интенсивностью инфекции сохранялось. У 45,4% больных вернулись абдоминальные боли и симптомы энтероколита, до 27,2% повысилось число больных с плохим аппетитом.

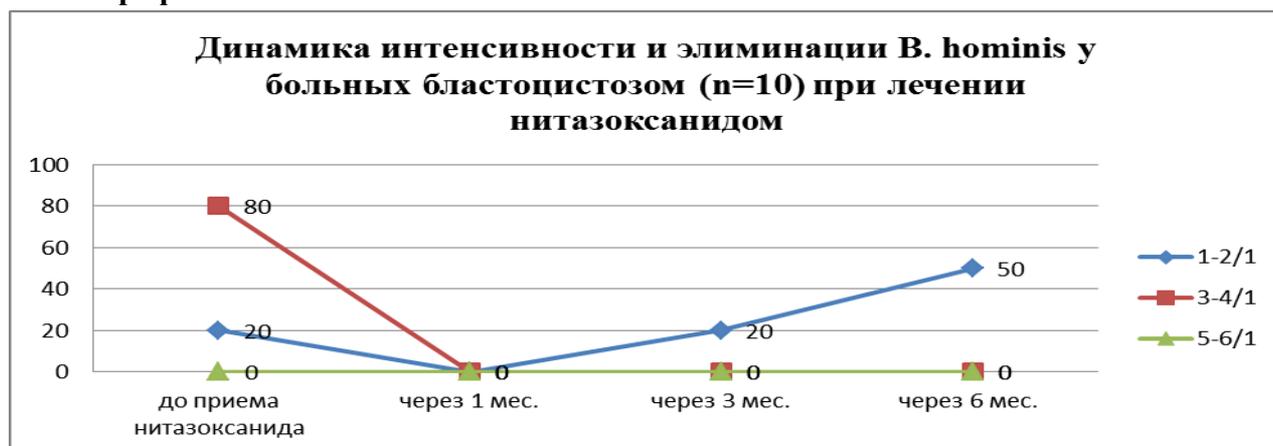
На графике 2 видно, что до начала тетрапии нитазоксанидом средняя интенсивность инфекции определялась у  $80,0 \pm 12,6\%$  больных низкая - у  $10,0 \pm 9,4\%$ . У 100% больных были абдоминальные боли, у  $50,0 \pm 15,8\%$  - симптомы энтероколита и  $80 \pm 12,6\%$  - плохой аппетит. Динамика паразитологических параметров имела сходство с наблюдаемой при Мз, но через 1 мес. элиминация паразитов наблюдалась у всех больных (100%). Отмечалась корреляция паразитологических и клинических параметров: абдоминальные боли и симптомы энтероколита исчезли у всех больных, плохой аппетит сохранялся у 20% больных. Через 3 мес. у  $20,0 \pm 12,6\%$  больных диагностировалась низкая интенсивность инфекции, средняя интенсивность не определялась. При этом стабильность клинических показателей сохранялась, снизилось число больных с плохим аппетитом до 10%. Через 6 мес. число больных с низкой интенсивностью инфекции увеличилось до  $50,0 \pm 15,8\%$ . У 70% больных абдоминальные боли, симптомы энтероколита и плохой аппетит отмечались соответственно у 30% и 20% больных. Наши данные подтверждают приводимую в литературе симптоматику Бц и указывают на более высокую эффективность нитазоксанида [7].

График 1.



Появление симптоматики через 6 мес., значительно слабее выраженной, чем исходная клиническая картина, сочеталось с восстановлением инфекции, также достоверно слабее выраженной как по частоте, так и интенсивности.

График 2.



У больных Бз с хронической крапивницей жалобы со стороны ЖКТ отсутствовали. До начала терапии у всех больных были высыпания (100%), типичные для крапивницы, зуд отмечали  $60 \pm 15,4\%$ . На графике 3 видно, что до начала терапии Мз средняя интенсивность инфекции определялась у  $70 \pm 14,4\%$  больных, низкая - у  $30 \pm 14,4\%$ . Через 1 мес. элиминация паразитов наблюдалась у всех больных; крапивница исчезла у 70%, зуд у 80%. Через 3 мес. низкая интенсивность инфекции отмечалась у  $40 \pm 15,4\%$  больных, через 6 мес. у  $60 \pm 15,4\%$ . Через 3 и 6 мес. крапивница отсутствовал у 37,5%, а зуд - у 75%. Эти результаты поддерживают точку зрения о роли *V. hominis* в запуске аллергической реакции [4], но, по-видимому, наряду с Бз, у этих больных реализовались др. факторы, обуславливающие кожные проявления аллергии.

График 3.

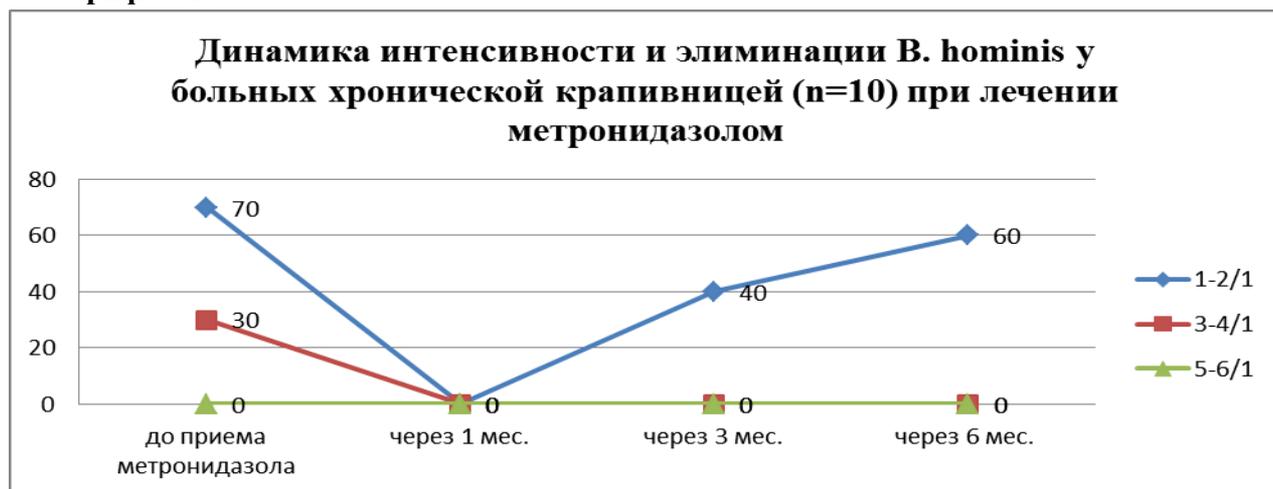
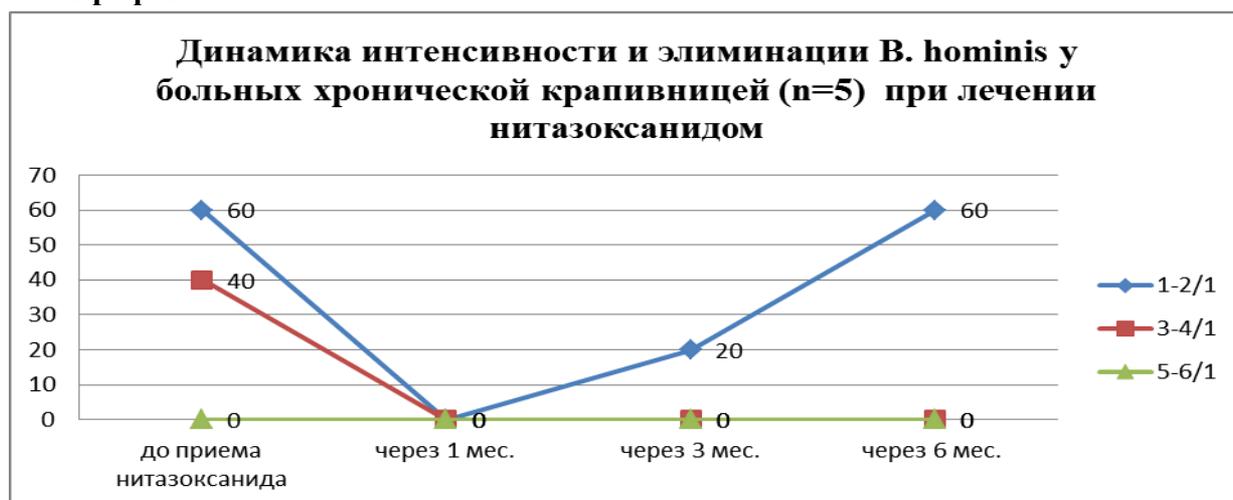


График 4 показывает сходство динамики частоты и интенсивности бластоцистной инфекции и клинических проявлений при лечении нитазоксанидом с наблюдаемой при использовании Мз, но паразитологические параметры указывают на более высокую эффективность нитазоксанида.

График 4.



На графике видно, что в течение первых трех месяцев после курса нитазаксанида *V. hominis* определялись в 2 раза реже, чем после курса Мз, однако через 6 мес. в обеих группах больных зараженность *V. hominis* с низкой интенсивностью составляла  $60 \pm 21,9\%$ . С 3 мес. до 6 мес. крапивница и зуд не наблюдалась у  $60 \pm 21,9\%$  больных, что так же подтверждает более высокую эффективность нитазоксанида.

В третью группу, получавшую лечение Мз и нитазоксанидом, входило по 20 больных язвенным колитом. *V. hominis* определялись у всех больных, но распределение интенсивности отличалось спецификой - только у больных язвенным колитом выявлена высокая интенсивность инфекции. У леченных Мз низкая интенсивность определялась у  $25 \pm 9,6\%$ , средняя - у  $65 \pm 10,6\%$  и высокая - у  $10 \pm 6,7\%$  больных. Для группы, леченной нитазоксанидом, эти параметры составляли соответственно  $25 \pm 9,6$ ,  $60 \pm 10,9$  и  $15 \pm 7,9\%$ . Через 1 мес. после лечения Мз у  $15 \pm 7,9\%$  больных сохранилась низкая интенсивность

инфекции, средняя и высокая не определялись. У больных, получавших нитазоксанид, определялась только низкая интенсивность (5%). Симптомы больных язвенным колитом включали боли в животе (100%), число дефекаций в сутки (более 3 раз в день отмечалось у 95±4.8-100% больных), у 50-60% превалировал неоформленный стул с примесью слизи, крови и гноя.

Через мес. после лечения Мз и нитазоксанидом у 60±10,9% и 20±8,9% (P<0,05) больных сохранялись абдоминальные боли но интенсивность болей была более низкой, число дефекаций сокращалось до 3 раз у 50±11.1% и 85±7.9% (P<0,05) соответственно. У 50 % и 65% больных стул носил полуоформленный характер, примесь крови со слизью сохранялась в обеих группах у 50% больных, а слизь, кровь и гной определялись у 10 и 5% соответственно. Более выраженные позитивные сдвиги при лечении нитазоксанидом, по-видимому, обусловлены воздействием препарата не только на паразита, но и на клетки макроорганизма, известно, что тиазолиды влияют на врожденный иммунитет [9]. В связи с ухудшением клинических показателей со 2-го мес. применяли короткий курс комбинации салофалька и Мз или нитазоксанидом, после чего улучшение носило стабильный характер, однако дальнейшие исследования в этой группе не проводили.

### **Заключение.**

Лечение бластоцистной инфекции метронидазолом и нитазоксанидом показывает эффективность обеих препаратов, с превосходством нитазоксанида, чаще приводящего к полной и стабильной элиминации простейших. Элиминация паразитов или снижение интенсивности инфекции сопровождается позитивными сдвигами в манифестации симптоматики, более выраженными при лечении нитазоксанидом, как у больных Бц, так и у больных язвенным колитом, причем у последних симптоматики, характерной для язвенного колита. Оценка отдаленных результатов при 6-месячном наблюдении за больными Бц также указывает на большую эффективность нитазоксанида. Для лечения Бц рекомендуются оба препарата, но для лечения сопутствующего Бц у больных ЖК целесообразно применять нитазоксанид и на всем протяжении заболевания постоянно проводить мониторинг *V. hominis* с применением курса нитазоксанида при инфекции средней и высокой интенсивности.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. [Subhash Chandra Parija](#), [SS Jeremiah](#) *Blastocystis*: Taxonomy, biology and virulence [Trop Parasitol](#). 2013 Jan-Jun; 3(1): 17–25.
2. [Kurt O](#), [Dogruman Al F](#), [Tanyuksel M](#) Eradication of Blastocystis in humans: Really necessary for all? [Parasitol Int](#). 2016 Dec;65(6 Pt B):797-801.
3. [Fleta Zaragoza J](#), [Clavel Parrilla A](#), et al. Blastocystis hominis and abdominal pain in childhood [An Esp Pediatr](#).1993 Jan;38(1):13-6.
4. [Kolkhir P](#), [Balakirski G](#) et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites--a systematic review [Allergy](#). 2016 Mar;71(3):308-22.
5. [Uma Sekar](#) and [M Shanthi](#) *Blastocystis*: Consensus of treatment and controversies [Trop Parasitol](#). 2013 Jan-Jun; 3(1): 35–39.
6. [Ibarra C](#), [Herrera V](#) Parasitosis and irritable bowel syndrome [Rev Chilena Infectol](#). 2016 Jun;33(3):268-74.
7. Cimerman S, et al. Blastocystosis: nitazoxanide as a new therapeutic option [Rev Soc Bras Med Trop](#). 2003 May-Jun;36(3):415-7.

8. Silverberg MS, Satsangi J et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
9. [Trabattoni D.](#), [Gnudi F.](#), [Ibba SV.](#) et al. Thiazolides Elicit Anti-Viral Innate Immunity and Reduce HIV Replication// [Sci Rep.](#) 2016 Jun 2;6:27148

## РЕЗЮМЕ

### **BLASTOCYSTIS HOMINIS: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ**

Эффективность метронидазола и нитозаксанида в лечении бластоцистоза (Бц) как моно- и сопутствующей инфекции у больных язвенным колитом и хронической крапивницей определяли по клиническим и паразитологическим критериям. Лечение бластоцистной инфекции метронидазолом и нитозаксанидом показывает эффективность обеих препаратов, с превосходством нитазоксанида, чаще приводящего к полной и стабильной элиминации простейших. Элиминация паразитов или снижение интенсивности инфекции сопровождается позитивными сдвигами в манифестации симптоматики, более выраженными при лечении нитазоксанидом.

## SUMMARY

### **BLASTOCYSTIS HOMINIS: EFFICIENCY OF ETIOTROPIC THERAPY**

Efficiency of the blastocystosis (Bc) treatment with metronidazole and nitazoxanide was studied in patients with Bc, in patients with Bc and chronic urticaria and in patients with ulcerative colitis (Bc as a concomitant infection) using parasitological and clinical criteria. Both preparations were efficient, but nitazoxanide exceeds metronidazole: it results in complete and stable elimination more frequently. Elimination or decrease of the infection intensity was followed by positive shifts in symptoms manifestation, more expressed in the treatment of nitazoxanide.

## ХУЛОСА

### **BLASTOCYSTIS HOMINIS: ЭТИОТРОП ТЕРАПИЯ САМАРАДОРЛИГИ**

Метронидазол ва нитазоксанидни моно- ва ярали колит ва сурункали эшакеми касалликлариди ёндош инфекция сифатида келган бластоцистозга (Бц) қарши самарадорлигини клиник ва паразитологик меъзонлар асосида баҳо бериш. Бластоцист инфекциясини метронидазол ва нитазоксанид билан даволаш натижалари иккала препаратнинг самарадорлигини кўрсатди, кўпроқ нитазоксанид қабул қилганда содда хайвонларнинг тўлиқ ва турғун йўқ бўлиши кузатилди. Паразитлар элиминацияси ёки инфекция интенсивлигининг камайиши касаллик белгиларини йўқолиши билан бирга намоён бўлди, бу ҳолат нитазоксанид қабул қилинганда яққолроқ кузатилди.

УДК:616.98:578.824.11:619-636.22-575.1-25

### **ИСТОРИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРОБЛЕМЫ БЕШЕНСТВА**

Ульмасова С.И., Шарапов М.Б.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

**Ключевые слова:** бешенство, исторические проблемы изучения, пастеровские станции, антирабические вакцины

Бешенство (Lyssa, Hydrophobia, Rabies, La Rabia) принадлежит к одной из самых древних болезней животных и человека. Древние врачи Востока за 3000 лет до н.э. писали о заболевании, напоминающем бешенство и поражающим собак и человека [2].

По данным (А.В. Саватееву, 1927) бешенство было известно древним индейцам, славянам, арабам и евреям. В Талмуде указано 5 признаков болезни у собаки: рот её открыт, течет слюна, уши свисают, хвост висит между ногами, голос хриплый или вовсе неслышный; рекомендовалось убить её издалека стрелой [2].

Sellers (1954) утверждает, что самое раннее упоминание о бешенстве найдено в кодексе законов Эшнунны древнего Вавилона за 23 столетий до н.э. В этой кодексе записано: «Если собака взбесилась, власти обязаны установить её владельца; если она не содержалась на привязи, укусила человека и вызвала его смерть, владелец должен уплатить 40 склей серебра, если укушенный раб, то за его смерть владелец платит 15 склей серебра» [2].

О бешенстве писали поэты. Так, предположительно за 8 или 10 веков до н.э. легендарный греческий поэт Гомер в своей «Илиаде» устами Тевкра называет Гектора бешеной собакой. В одной из своих поэм выдающийся поэт Востока Низами отмечает: «Счастлив тот, у кого сомкнуты уста, только у бешеной собаки свисает язык» [2].

Заболевание бешенством животных подробно описано Демокритом (500 лет до н.э.). По Аристотелю (за 322 года до н.э.), бешенство приводит собак в состояние иступления, все животные, которых они кусают, заболевают бешенством (цит. по. Н. Мари, 1909) [2].

По Плутарху, бешенство появилось в Италии за 100 лет до христианского летоисчисления. Подробное изложение симптоматики гидрофобии у человека встречается у Цельса (первое столетие н.э.). Им же было замечено, что яд передается человеку от собак во время укуса и для уничтожения яда необходимо прижигание укушенной раны. Во втором столетии н.э. Гален советует удалять хирургическим путем укушенную конечность или ткани вокруг места укуса [2].

Согласно данным Мусабаева И.К., огромный вклад в изучении бешенства принадлежит великому ученому и мыслителю Востока Абу Али Ибн-Сине (Авиценне). В «Каноне врачебной науки» он развил основополагающие взгляды на контагиозность инфекционных, в частности зоонозных заболеваний. Исходя из своей врачебной практики и философского осмысления высказываний древних ученых, Ибн-Сина не только создал гипотезу о факторах заражения инфекционными заболеваниями, но и разработал практические предложения о системе профилактики против инфекций. В «Каноне» мы находим много интересных идей и практических предложений, касающихся бешенства. Ибн-Сина большое внимание уделял изучению бешенства, которое, очевидно, имело большое распространение в ту эпоху [5].

Изучая бешенство, Авиценна писал, что оно может быть вызвано укусами животных (волка, собаки, лисицы, шакала, гиены, мула, и др.). Он считал, что заболевание неизлечимо, по крайней мере, с момента проявления водобоязни. На основании личных наблюдений за больными гидрофобией, Ибн-Сина впервые дает подробное описание клиники и течения бешенства. В своих трудах Ибн Сина отразил громадный эмпирический опыт человечества в борьбе с бешенством и другими инфекционными и паразитарными болезнями [5].

Ценные сведения о бешенстве приводит в своих трудах, выдающийся врач-философ Абу Бакр Мухаммад Закарийа ар-Рази (850-923). В своем основном медицинском

сочинении («Аль-Хави фит-тиб») («Вместилище медицины») – он описал свои наблюдения за больными бешенством, указал на основные симптомы болезни, а при ранах от укуса бешеной собаки рекомендовал применять местно прижигающие средства [1,5].

До последний четверти XIX века человечество оставалось беспомощным как в предупреждении, так и в лечении этого неизбежно смертельного недуга.

Наука о бешенстве была поставлена на прочную экспериментальную основу благодаря исследованиям великого Луи Пастера, его учеников и предшественников.

Ещё в начале XIX столетия была установлена заразительность слюны бешеной собаки и возможность экспериментальной передачи инфекции другим животным в Лионском институте Пастер искусственно воспроизводил бешенство у кроликов и пытался иммунизировать овец внутривенным введением им слюны бешеных животных [2,4].

В лаборатории Пастера подлинный прогресс был обусловлен созданными им новыми методиками. Именно методика субдурального заражения кроликов взвесью мозга бешеного животного сыграла главную роль в прогрессе науки о бешенстве. Мозг бешеного кролика в пробирке уже представлял собой лабораторную культуру ещё невидимого, но биологически активного возбудителя болезни. Проводимые асептично, субдуральные прививки этого агента на кроликах позволили вывести нейротропный, частично аттенуированный, при подкожном введении животным, вариант вакцинного вируса с сокращенной и постоянной инкубацией для кроликов (фиксированный вирус). Пастер ввел методику инактивации инфицированного спинного мозга кролика путем высушивания над кристаллами едкого калия. Растертый в ступке с изотоническим раствором поваренной соли спинной мозг зараженного кролика явился первой вакциной против бешенства.

6 июля 1885 года Луи Пастер соглашается на первое испытание вакцины на человеке и блестяще проводит его. Жозеф Мейстер входит в историю как первый человек, спасенный от смерти с помощью антирабических прививок [2].

По утверждению А.А. Имшенецкого, (1960), «Открытие антирабических прививок – самый выдающийся научный подвиг Пастера, величайшее открытие, когда-либо сделанное в области медицины. Оно явилось кульминационным пунктом научной деятельности Пастера и его славы» [2].

Весть об открытии Пастера разносится по всему миру. В Париж стекаются обреченные на гибель тяжело укушенные животными из многих стран мира. Популярность метода Пастера быстро росла, и во Францию кроме больных, стремились приехать врачи из всех стран мира для изучения метода и последующей организации прививок в своих странах. Самая первая в мире за пределами Парижа станция прививок против бешенства была создана в Одессе. 1 июня 1886 г. на Одесской пастеровской станции впервые в России была сделана антирабическая прививка человеку. Прививки против бешенства, сделанные на Одесской пастеровской станции, давали прекрасные результаты: сотни людей, укушенных бешеными животными, приехавших из различных городов и губерний России, а также из других стран (Турции, Болгарии, Австрии) были спасены от смерти. Для ознакомления и изучения опыта предохранительных прививок в Одесскую Пастеровскую станцию приезжали врачи из многих губерний России и Закавказья. Особенности работы Одесской станции заключались в том, что на ней осуществляли не только прививки, но и серьезные экспериментальные исследования [2].

Первое время деятельность этой станции была направлена на усовершенствование метода приготовления прививочного материала: проведенные исследования привели к выводу, что мозг мелких пород местных кроликов по сравнению с крупной породой французских быстрее высушивается, особенно в летнее время и становится совершенно «неядовитым». Известный русский ученый Н.Ф. Гамалея предложил наиболее интенсивный метод прививок. Вскоре в результате исследований русских ученых И.И. Мечникова, Н.Ф. Гамалеи, Я.Ю. Бардаха деятельность лаборатории вышла за рамки пастеровского метода. Одесскую бактериологическую станцию называли школой Русской бактериологии 80-х годов XIX века. Аналогичные станции и лаборатории стали возникать и в других крупных городах России. 17 июля 1886 года открылась пастеровская станция при военном госпитале в Москве, которой руководил доктор П.Ф. Петерман, работавший вместе с Н.Ф. Гамалеей, С.А. Ивановским у Пастера и также получивший от него кроликов с вирусом. За первый год работы (июль 1886 – июль 1887 гг.) Московская пастеровская станция провела прививки 287 пострадавшим, поступившим из 27 губерний России. В 1886 г. В Петербурге на базе ветеринарного лазарета была организована пастеровская станция. Впервые в России были использованы в качестве лабораторных животных обезьяны, с которыми работал Э.Ф. Шперк, ставший в дальнейшем первым директором института экспериментальной медицины. С 1891 года Петербургская станция стала функционировать как прививочное отделение созданного на её базе Института Экспериментальной Медицины, а с 1933 года как антирабический отдел Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии им. Луи Пастера. В течение 1886 и 1887 гг. в Варшаве, Самаре, Киеве, Харькове, Тифлисе, Баку, Иркутске были созданы пастеровские станции, где работали врачи, прошедшие стажировку у Пастера или в Одессе. Некоторые станции стали центрами научной работы. Впоследствии пастеровские станции превратились в научно – исследовательские лаборатории и институты по изучению проблем микробиологии и вирусологии.

Таким образом, они сыграли большую роль в становлении и торжестве, а также в дальнейшем усовершенствовании методики специфической профилактики бешенства.

«Дерево» рабиологии, посаженное Луи Пастером и его соратниками, продолжает бурно расти и давать все новые побеги [2,3].

Впервые в Средней Азии пастеровская станция была организована в Ташкенте в 1905 году, по распоряжению Туркестанского генерал – губернатора на средства военно – народного управления. Многие годы она оставалась единственной в крае [1].

В 1917 году заведующим пастеровской станции в Ташкенте был назначен военный врач А.Д. Саблин, который готовил вакцину против бешенства, оказывал практическую помощь пострадавшим от укуса животных, организовал общежитие для иногородних, создал сеть пастеровских станций, готовил кадры, вел санитарно – просветительскую работу, изучал местные штаммы бешенства.

В 1923 году Ташкентская пастеровская станция вошла в состав созданного в Ташкенте Бактериологического института (ныне Ташкентский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток), который сыграл большую роль в организации антирабической помощи населению республик Средней Азии. А.Д. Саблин руководил пастеровской станцией до 1939 года.

В бывшем СССР второй расцвет антирабической службы отмечен в начале 20-30 годов, когда функционировали 636 пастеровских станций и их филиалов, к 1934 году

заболеваемость среди привившихся людей сокращается до 21 случая и число прививаемых – до 34 тыс. случаев [1,2,3].

К сожалению, с конца 40-х годов наступает полоса беспощадного разгрома специализированной антирабической службы, сначала упраздняются знаменитые русские пастеровские станции, позже их филиалы или антирабические отделения, и, наконец, Минздрав СССР своим приказом № 540 от 5 июня 1975 года аннулирует профессию врача – рабиолога, по аналогии со специфической профилактикой столбняка, антирабические прививки передаются многочисленным хирургическим кабинетам. Причем в мировой практике нет подобного прецедента, рабиология не является предметом хирургии [1,2,3].

В то же время система специализированной антирабической службы свято сохраняется в Институте Пастера в Париже. Во Франции и в других странах антирабическую помощь оказывают центры антирабических прививок, вооруженных современными экспресс - методиками диагностики, титрования антител, определения напряженности поствакцинального иммунитета.

На разгром пастеровских учреждений в СССР природа ответила крупнейшей эпизоотией бешенства, когда в 1962 году было зарегистрировано 131 тыс. случаев бешенства среди животных и 626 случаев гидрофобии у людей. При этом число прививаемых людей достигло почти полумиллиона. К счастью разгром антирабической службы в меньшей степени коснулся научных исследований. Так в СССР впервые была внедрена в практику здравоохранения ареактогенная тканево – культуральная антирабическая вакцина из штамма Впуково – 32. Совместно с украинскими и российскими исследователями разработана методика изготовления ареактогенного антирабического гамма-глобулина (АГГ) из плазмы крови человека. В городе Харькове (Украина) осваивается производство этого препарата.

Институтом биохимии и физиологии микроорганизмов РАИ РФ и Институтом им. М.П. Чумакова разработана генноинженерная оральная антирабическая вакцина, весьма перспективная для эрадикации природных очагов рабической инфекции [3,4].

В разные годы в системе антирабической службы Узбекистана плодотворно трудились Е.В. Немоловская, С.С. Максумов, М.М. Мирисмаилов, Ф.И.Рахимова, Р.К. Алимухамедов, Е.М. Шахматова.

Сотрудники института изучали штаммы фиксированного и уличного вирусов бешенства. Сравнительное изучение биологических, морфологических и иммунологических свойств производственных штаммов показало, что штамм Ташкент в результате 14-местного пассирования на местной станции (214 мозговых пассажей на кроликах) по биологическим и патоморфологическим показателям стал более вирулентным для лабораторных животных, а по иммуногенным и антигенным свойствам уступает своему первоисточнику – московскому штамму фиксированного вируса бешенства (С.С. Максумов, 1952) [1].

Со времени Пастера до 1959 года материалом для изготовления антирабической вакцины служил мозг кроликов, зараженных фиксированным вирусом бешенства. При использовании этой вакцины наблюдались случаи шока, которые участились в 1957-1959 годах. Было научно обоснована возможность замены кроличьего мозга при изготовлении антирабической вакцины овечьим, изучена его иммунологическая и антигенная активность. Установлено, что овечья вакцина реже вызывает шок, чем кроличья, а овечья

мозговая взвесь обладает менее высокой тромбокиназной активностью. (М.А. Селимов.1963 ).

Вакцина изготовленная из мозга овец оказалось достаточно иммуногенно активной, безвредной для человека и экономичной в изготовлении. В 1960 году ТашНИИВС была возложена задача обеспечения овечьей антирабической вакциной всех республик Средней Азии [1].

До 1969 года вакцина изготавливалась в жидком виде, а в 1969 году ТашНИИВС одним из первых в бывшем Советском Союзе освоил производство лиофилизированной антирабической вакцины, применяемой для профилактики и лечения бешенства в 55 областях бывшего СССР [1,3].

Ученые Узбекистана проводили исследования с целью улучшения препарата против бешенства, изучали схемы иммунизации. Значительными признаны работы М.И. Мирисмаилова, Ф.А. Рахимовой, С.С. Максумова по сравнительному изучению иммуногенных и реактивных свойств антирабической вакцины. Поствакцинальный иммунитет у людей, пострадавших от укусов животных, изучали сотрудники ТашНИИВС совместно с Санэпидуправлением Минздрава Республики Узбекистан. Их данные послужили основанием для усиления противоэпидемических мероприятий по бешенству и проведения диспансеризации после полного курса лечения.

Состояние антирабической помощи, заболеваемость гидрофобией и частота антирабических осложнений в республике отражены в научно – исследовательских работах Я.Я.Гордона, С.С. Максумова, Е.В. Немоловской, Н.Н. Лоскутовой, М.И. Мирисмоилова, Ф.И. Рахимова, Р.Г. Султанова и др.

Узбекистан стал одной из первых республик, в которой внедрен антирабический гамма-глобулин (М.И.Мирисмоилов, Ф.С. Иоффе, 1959), позволивший повысить эффективность прививок и снизить заболеваемость бешенством [1].

Большой научный и практический интерес представляют работы узбекских ученых, посвященные корреляции специфического поствакцинального и неспецифического естественного иммунитета. М.И. Мирисмаиловым изучено изменение некоторых факторов неспецифического иммунитета и накопление вируснейтрализующих антител при иммунизации антирабическими вакцинами. По его данным, по мере накопления вируснейтрализующих антител снижаются некоторые показатели естественной резистентности. При иммунизации культуральной антирабической вакциной эти показатели восстанавливались значительно быстрее, чем при иммунизации мозговой вакциной. В ТашНИИВС разработан метод получения очищенной и концентрированной антирабической сыворотки, отвечающей требованиям ВОЗ. Опыт применения этой сыворотки подтвердил её высокую активность и низкую реактивность.

В 80-е годы узбекскими учеными М.И. Мирисмоиловым, Ф.И. Рахимовой и др. предпринята попытка разработки бивалентной столбнячно - антирабической сыворотки [1]. В этот период органы здравоохранения республики при участии заинтересованных клиницистов и ведомств добились значительного снижения заболеваемости населения бешенством, своевременной обращаемости за антирабической помощью, сокращения случаев уклонения от прививок [1].

В 1994 году разработана российскими учеными М.А. Селимовым и И.В. Грабко был сконструирован рекомбинантный осповакцинный вирус, экспрессирующий С-ген (генноинженерной) белка рабического вируса. Так была получена вакцина перспективная

для искоренения природной рабической инфекции путем пероральной иммунизации животных [3].

Разработка новых технологий получения антирабической вакцины продолжается и на сегодняшний день.

Таким образом, современные достижения в изучении и профилактике бешенства необходимо рассматривать как результат кропотливого труда не только отечественных исследователей, но и ученых всего мира.

Очевидно, что на современном этапе борьба с бешенством должна предусматривать комплекс научно-исследовательских, противоэпидемических, профилактических, административных, охотнических и хозяйственных мероприятий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вафокулов Б.Х., Мирисмаилов М.И., Бабаходжаев Н.К. Основные этапы развития антирабической службы в Узбекистане. Мед.журн. Узбекистана. 1986. №2. –С.6-7.
2. Селимов М.А. Бешенство. -М., «Медицина», 1978. 336.
3. Селимов М.А. Современные достижения в области рабиологии. М., «Медицина», 1987. –С.66.
4. Черкасский Б.Л., Бешенство. М., 1996г.
5. Мусабаев И.К. Об инфекциях в трудах Абу Али ибн Сины. // Медицинский журнал Узбекистана. №8. Т. 1980. стр. 29-33.

#### ХУЛОСА

Қутуриш инсоният тарихида маълум бўлган энг қадимий касалликлардан бири. Касаллик ҳақидаги дастлабки маълумотлар эрамиздан 3000 йил аввал Шарқ табобат дунёси алломатларининг тарихий манбаларида келтирилган. Қутуриш касаллигини ўрганиш ва унга қарши кураш муаммолари бўйича жаҳоншумул илмий изланишларни олиб борган хорижий олимлар қаторида ўзбек тадқиқотчи олимларнинг муносиб хизматлари эътироф этилган.

#### SUMMARY

Hydrophobia is one of the ancient disease in man – kind history. The origin of this illness is brought in historical sources of the World Oriental medicine before period 3000 years. The work of Uzbek scientists is admitted in the list of foreign scientists which studying and fighting illness of Hydrophobia.

УДК:616.446.9

#### ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ОВГС

Умаров Т.У., Таджиев Б.М., Мирисмоилов М.М., Рашидов Ф.А.,  
Юсупов А.С., Рихсиева Г.М., Алимов М.М.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

В последние годы в Узбекистане отмечено значительное снижение заболеваемости острыми вирусными гепатитами. Вместе с тем, продолжает формироваться категория

больных хроническими вирусными гепатитами, что способствует распространению инфекции.

Разнообразие клинических течений острого вирусного гепатита С от так называемого носительства до тяжелых форм гепатита с быстрым формированием хронического гепатита, острой печеночной недостаточности определяется несколькими причинами, среди которых одно из первых мест занимают молекулярно-генетические варианты HCV. Актуальность дальнейшего изучения особенностей клинического течения и состояния клеточного иммунитета острого вирусного гепатита С (ОВГС) не вызывает сомнений и представляется своевременным направлением в гепатологии.

Исследование последних лет показали, что клеточное звено иммунной системы, в частности Т – хелперы играют ключевую роль в индукции эффективного противовирусного иммунитета [1,2,5].

В литературе встречается не много работ, посвященных изучению клинко-иммунологических изменений при ОВГС.

**Цель исследования.** Изучить характер изменений клинко-иммунологических параметров больных при различных формах ОВГС.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 30 больных легкой формой, среднетяжелой формой – 33 и тяжелой формой – 33 больных с ОВГС. Все были госпитализированы в 4-ДКГИБ и 5-КГИБ г. Ташкента. Фенотипирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 (производство ООО Сорбент, РФ, Москва). Концентрация иммуноглобулинов классов А,М,Г определялась методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (1964) с использованием моноспецифических антисывороток НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи. Определение уровня сывороточных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, и TNF- $\alpha$ ) проводили с помощью тест-систем ООО «Цитокин» (СПб, Россия) методом ИФА. Чувствительность метода 5-30 пг/мл.

**Результаты и их обсуждение:** Клинико-биохимические показатели обследованных больных соответствовали общепринятым критериям диагностики, степени тяжести заболевания при вирусных гепатитах. Тяжелые формы ОВГС отличались от менее тяжелых более длительными и глубокими проявлениями основных синдромов заболевания: интоксикации, холестаза, цитолиза. Развитие ОПН характеризовалось значительно большей частотой развития геморрагического синдрома (69,6%) и наиболее тяжелым его проявлением – желудочно-кишечным кровотечением. Кроме того, у больных с ОПН отмечены качественно новые симптомы начальной интоксикации – признаки энцефалопатии: ощущение «провалов», эпизоды психомоторного возбуждения, нарушение сознания. В 39,1% случаев зарегистрировано уменьшение размеров печени на фоне прогрессирования заболевания.

Нарастание тяжести ОВГС проявлялось увеличением содержания билирубина, активности АлАТ в сыворотке крови. Вместе с тем, наблюдалось снижение протромбинового индекса-уровня фибриногена. Показатели общего белка, альбуминов и  $\gamma$ -глобулинов у больных с легкой и среднетяжелой формами ОВГС оставались в пределах нормы. У больных с тяжелой формой заболевания отмечена тенденция к снижению количества  $\gamma$ -глобулинов.

Средние показатели гемограммы во всех группах больных существенно не отличались от нормальных, за исключением больных с тяжелой формой и ОПН, у

которых отмечено достоверное снижение уровня гемоглобина, количества тромбоцитов, повышения СОЭ в динамике заболевания.

Результаты иммунологических исследований больных различными формами ОВГС, представлены в таблице.

Из таблицы видно, что тяжелые формы ОВГС отличались от нетяжелых более выраженным снижением относительных показателей количества Т-лимфоцитов и их основных субпопуляций ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ) в периферической крови. Однако с учетом лимфоцитоза, отмеченного в первые три дня болезни, абсолютные показатели субпопуляций лимфоцитов при первом обследовании в этой группе не отличались от данных больных среднетяжелой формой.

При этом иммунорегуляторный индекс  $CD4^+/CD8^+$  - почти не менялся. Наиболее существенное снижение количества иммунокомпетентных клеток в крови наблюдалось у больных с ОПН. Абсолютное количество В-лимфоцитов ( $CD20^+$ ) и естественных киллеров – НК-клеток ( $CD16^+$ ) в случае легкого и среднетяжелого течения ОВГС не отличалось от контрольного. При тяжелой форме количество В-лимфоцитов достоверно повышалось, а НК-клеток, напротив, было сниженным с первых дней заболевания.

При изучении динамики концентрации сывороточных цитокинов у больных различными формами ОВГС выявлено, что тяжесть заболевания прямо пропорциональна концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ- $1\beta$  и TNF- $\alpha$ ). Если при легкой и среднетяжелой формах болезни наблюдались лишь умеренное увеличение концентрации в крови ИЛ- $1\beta$  и TNF- $\alpha$ , то при тяжелой форме – уровни этих цитокинов повышались. При повторном исследовании содержания этих цитокинов в крови оказалось сниженным у всех больных, за исключением пациентов с тяжелым течением, у которых концентрация цитокинов оставались высокими. Уровень ИЛ-4 вначале заболевания у больных с легкой и среднетяжелой формами заболевания повышалась незначительно. В процессе заболевания она возрастала. При тяжелой форме наблюдалась обратная динамика: максимальный уровень цитокина при первом исследовании и более низкий – при повторном. Как известно, основными продуцентами цитокинов являются моноциты и макрофаги [3,4,6]. Поэтому их высокие концентрации в крови свидетельствуют об увеличении функциональной активности макрофагов, прямо пропорционально тяжести ОВГС. Наиболее высокие концентрации ИЛ- $1\beta$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у больных с тяжелым течением заболевания могут отражать наивысшую напряженность иммунного ответа при тяжелых формах ВГС, поскольку эти цитокины являются индукторами клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

При изучении факторов гуморального звена иммунитета у больных различными формами тяжести ОВГС в динамике заболевания выявлено увеличение сывороточных концентраций иммуноглобулинов М, G и А. Уже с первых дней желтушного периода отмечалось достоверное повышение концентрации IgM и IgA у больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания. Причем, при тяжелой форме она более выраженное.

#### **Выводы:**

Таким образом, больных тяжелыми формами ОВГС, выявлены следующие особенности иммунного ответа:

1. Существенное снижение относительного количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови. Количество НК-клеток (CD16<sup>+</sup>) снижалось уже с первых дней заболевания.
2. Установлено, что тяжесть заболевания прямо пропорциональна концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ).

### **ЛИТЕРАТУРА**

- 1.Ивашкин В.Т. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах // Рос. журн. гастроэнтерол. - 2000. - № 5. - С. 7-14.
- 2 Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. —2002. - № 1, 1. - С. 9-16.
3. Печеницына Т.В. Состояние интерферогенеза-а и у у больных острыми и хроническими гепатитами В и С // Журн. теорет. и клин. мед. -2006. - № 2. - С.77-79.
4. Методическое пособие: клиника, диагностика, лечение и диспансеризация вирусных гепатитов у взрослых и детей-М. 2009.-96с
5. Никонов Д.И. Добровольский Д.Г. Алкогольные гепатиты // Актуальные вопросы гепатологии: материалы научно-практической конференции 2010-67с.
6. Sherlock Sh. Diseases of the Liver and biliary system- Oxford Blekwell Sci.Poblication.- 8 thEd. – 2003.- 749p.

### **РЕЗЮМЕ**

#### **ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ОВГС**

Под нашим наблюдением находились 30 больных легкой формой, среднетяжелой формой – 33 и тяжелой формой – 33 больных детей с ОВГС. Все были госпитализированы в 5 КГБ г. Ташкента. Контрольную группу составили 20 практически здоровые дети сопоставимого возраста.

Нарастание тяжести ОВГС проявлялось увеличением содержания билирубина, активности АлАТ в сыворотке крови. Вместе с тем, наблюдалось снижение протромбинового индекса-уровня фибриногена. Изменения клеточного иммунитета в зависимости от формы и тяжести показал, что изменения клеточного иммунитета были выражены с тяжелым течением болезни.

### **ХУЛОСА**

#### **ЎВГС ТУРЛИ ШАКЛАРИДА КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР ТАҲЛИЛИ**

Кузатувлар остида ўткир вирусли В гепатит билан оғриганлар бўлди. Уларнинг 30 тасида касаллик энгил, 33 тасида ўртача оғир ва 33 тасида оғир шаклда кечди. Ҳамма беморлар 5 ШЮККШ да даволанганлар. Назорат гуруҳини 20 та соғлом гуруҳи ташкил этди.

Касаллик оғирлашиб бориши қонда билурибин ҳамда ферментлар фаоллиги ортиб бориши билан намоён бўлди. Шу билан бирга протромбин индекси-фибриноген кўрсаткичи пасайиб борди. Ҳужайравий иммунитет кўрсаткичлари ўзгариши таҳлили кўрсатишича бу ўзгаришлар касаллик оғир кечган болаларда яққол намоён бўлди.

Динамика количества субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови и сывороточные концентрации цитокинов больных различными формами ОВГС (M±m)

Показатели	Здоровые дети (n=20)	Форма ОВГС		
		Легкая (n=33)	Среднетяжелая (n=33)	Тяжелая (n=30)
CD3 <sup>+</sup> , %	60,0±2,3	58,0±2,5	54,0±2,7	51,0±2,3
CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	3,22±0,14	3,2±0,11	3,1±0,17	2,8±0,09
CD4 <sup>+</sup> , %	27,0±2,7	25,0±1,9	23,0±1,4	21,0±0,15
CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	2,47±0,11	2,48±0,15	2,46±0,14	2,44±0,16
CD8 <sup>+</sup> , %	27,2±1,96	26,0±1,2	24,0±1,4	22,0±1,7
CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	2,47±0,11	2,4±0,16	2,39±0,15	2,30±0,11
CD16 <sup>+</sup> , %	17,0±2,2	16,0±2,1	14,0±2,0	12,0±1,9
CD16 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	2,26±0,11	2,24±0,12	2,2±0,14	2,14±0,12
CD20 <sup>+</sup> , %	21,45±1,9	20,0±1,0	17,0±1,2	15,0±1,3
CD20 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	2,36±0,4	2,3±0,3	2,25±0,11	2,18±0,12
IL-1β, пг/мл	40,0±2,1	60,0±5,0	100,0±4,8	120,0±5,2
IL-4, пг/мл	45,0±4,1	58,0±3,2	78,0±4,1	32,0±3,3
TNF-α, пг/мл	3,5±0,3	8,0±0,8	28,0±1,4	40,0±1,7

**SUMMARY**  
**INDICATORS OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DISORDERS**  
**IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF HCV**

We observed 30 patients with mild, moderate form of - 33 to severe - 33 sick children with HCV. All were hospitalized in the city of Tashkent 5. The control group consisted of 20 healthy children of comparable age.

Increasing severity HCV manifested increase in bilirubin, ALT in blood serum. However, there was a decrease in prothrombin index layer fibrinogen. Changes in cell-mediated immunity depending on the type and severity revealed that changes in cell-mediated immunity was expressed with severe disease.

**УДК:616.98:578.828.6:616-002.5:612.017.1**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**  
**В СОЧЕТАНИИ С ТУБЕРКУЛЁЗОМ**

**Умиров С. Э., Атабеков Н.С., Халдарова Х. М., Баротова В. Ж.,**

**Умаров Ж. Ж., Абдуллаева М.А., Аскарова Н.И.**

**Республиканский Центр по борьбе со СПИДом МЗ РУз,**

**Центр по борьбе со СПИДом, г. Ташкент**

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция в сочетании с туберкулезом, проявления эпидемиологического процесса, первичное исследование, иммуносупрессия

Научные данные, полученные в последние годы, свидетельствуют о том, что ВИЧ-инфекция и туберкулез (ТБ) имеют эпидемиологическую и патогенетическую общность, оказывая взаимоусугубляющее патологическое воздействие на макроорганизм [2]. В настоящее время особое внимание уделяется особенностям иммунного ответа при сочетанной патологии ВИЧ-инфекции и туберкулеза и иммуноопосредованным механизмам взаимного влияния этих инфекций на иммунный ответ. ВИЧ-инфекция характеризуется постепенным снижением числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, что остается основным лабораторным маркером прогрессии ВИЧ-инфекции [1]. Доказано, что данные, отражающие количественной характеристики CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациентов являются важными показателями оценки состояния макроорганизма, диагностики степени развития иммунодефицита и ведущими критериями установления стадии ВИЧ-инфекции. Именно низкий уровень Т-хелперов является предвестником присоединения микобактериальной и других инфекций в отсутствие профилактики противотуберкулёзными препаратами. Снижение числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции существенно повышает восприимчивость к заражению туберкулезом или реактивации дремлющей туберкулёзной инфекции [3, 4]. Наименьшее содержание CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией сочетанной с туберкулёзом возможно связано с негативным влиянием, как ВИЧ, так и туберкулеза [5]. Доказано, что тяжесть клинических проявлений туберкулеза коррелирует с выраженностью снижения CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови [4, 6].

Вместе с тем следует отметить, что взаимоотношения между туберкулезом и ВИЧ-инфекцией на клеточном уровне представляются весьма сложными и недостаточно изученными. К тому же во многих исследованиях оценивались больные в различных стадиях ВИЧ-инфекции, как с хроническим, так и с впервые выявленным ТБ [3]. Между

тем с течением времени на фоне проводимой терапии, присоединения оппортунистических заболеваний и под воздействием других многих факторов меняются проявления естественного инфекционного процесса, в т. ч. уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Поэтому, на наш взгляд, только дифференцированная оценка концентрации CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у первично выявленных пациентов (до начала терапии) может объективно и более ярко отражать картину иммунологических изменений при ВИЧ-инфекции сочетанной с туберкулезом. С другой стороны нам представляется, что иммунный ответ имеет свои особенности в зависимости от возрастно-половой характеристики пациентов. В связи с вышеизложенными, изучение иммунологических особенностей ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом при первом исследовании пациентов имеет важное научно-практическое значение.

**Целью** исследования явилось оценить степень угнетения CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у первично выявленных пациентов ВИЧ-инфекцией сочетанной с туберкулезом.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в течение 2013-2016 гг. на базе Городского центра по борьбе со СПИДом г. Ташкента. В данном исследовании специально была отобрана группа ВИЧ-инфицированных с впервые выявленным активным туберкулезом, предполагая, что именно такой ТВ будет более ярко и объективно отражать особенностей иммунологических изменений, картину вторичного заболевания. Была проанализирована амбулаторные карты 113 пациентов ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом (основная группа - ОГ) и 97 ВИЧ-инфекцией без активного туберкулеза (группа сравнения - ГС), у которых при постановке на учет впервые был исследован иммунологический статус. В исследование включены пациенты старше 20 лет.

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливался на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных, и у всех больных был подтвержден выявлением специфических антител при серологическом исследовании крови. Для определения вирусоспецифических антител в сыворотке периферической крови использовали методы иммуноферментного анализа на тест-системах «ДС-ИФА-анти-ВИЧ-Униф», научно-производственное объединение «Диагностические системы», (Н. Новгород, Россия) и иммунного блотинга в соответствии с прилагаемыми к тест-системам инструкциями.

Диагноз туберкулеза устанавливали на основании результатов комплексного клинического, инструментального, бактериологического, бактериоскопического методов исследований. У пациентов проводили 3-х кратное исследование мокроты по методу Gene-Xpert на наличие *Mycobacterium tuberculosis* с определением чувствительности выделенных культур к рифампицину. Также проводилось исследование мокроты на микобактерии туберкулеза методом микроскопии по Цилю-Нильсену и методом посева на стандартную среду Левенштейна-Йенсена.

Функциональное состояние иммунной системы у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом и ВИЧ-моноинфекцией оценивалось в совокупности клинико-эпидемиологическими данными (социальный профиль, наличие оппортунистических инфекций) и абсолютным количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Иммунологические исследования проводились в лабораториях Республиканского и Ташкентского городского Центров по борьбе со СПИД. Они включали в себя определение абсолютного количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови (ОГ - n=113 и ГС - n=97) методом проточной цитофлюориметрии. Степень иммуносупрессии

интерпретировали по 5 градаций:  $CD4^+ > 500$  кл/мм<sup>3</sup>,  $CD4^+ 499-350$  кл/мм<sup>3</sup>,  $CD4^+ 349-200$  кл/мм<sup>3</sup>,  $CD4^+ 199-100$  кл/мм<sup>3</sup> и  $CD4^+ < 100$  кл/мм<sup>3</sup>.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 6.0) в соответствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Критерием статистической достоверности получаемых результатов была величина  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что средний возраст больных сочетанной патологией ВИЧ/ТБ - 33,8 года, в группе ВИЧ-инфекция - 31,5. Среди больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом, преобладали мужчины 57,5%, а в группе ВИЧ-инфекция - 51,5%. Среди контингентов больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на употребление в анамнезе инъекционных наркотических средств указывали 11,5%. В исследуемой группе среди лиц мужского пола чаще, чем в контрольной выявлено злоупотребление алкоголем, табакокурение и больше пациентов ранее находились в пенитенциарных учреждениях.

Анализ функционального состояния иммунной системы позволил отметить характерное для ВИЧ-инфекции снижение количественных показателей уровня  $CD4^+$ -лимфоцитов в обеих группах обследуемых, с наибольшими изменениями по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции (табл. 1). Как показывает данные, представленные в таблице 1, уровень иммуносупрессии более выражен у пациентов ВИЧ-инфекцией сочетанной с туберкулезом в сравнении пациентами без ТБ. Так, при первом обследовании число  $CD4^+$ -лимфоцитов  $\leq 99$  клеток/мкл зарегистрировано у 1 (0,9%) пациента основной группы, тогда как в группе сравнения больных подобной концентрацией не было; от 100 до 199 клеток/мкл — у 31 (27,4%) и 17 (11,3%); от 200 до 349 клеток/мкл — у 45 (39,8%) и 17 (17,5%); от 350 до 499 клеток/мкл — у 21 (18,6%) и 41 (42,3%);  $\geq 500$  клеток/мкл зарегистрировано у 15 (13,3%) и 28 (28,9%) соответственно.

**Таблица 1.**

**Уровень  $CD4^+$ -лимфоцитов у первично выявленных пациентов ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией**

Уровень $CD4^+$ -лимфоцитов, кл/мкл	ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом (n=113)		ВИЧ-моноинфекцией (n=97)	
	N	±%	N	±%
<b>≤99</b>	1	0,9±0,9	-	-
<b>100-199</b>	31	27,4±4,2**	11	11,3±3,2**
<b>200-349</b>	45	39,8±4,6*	17	17,5±3,9*
<b>350-499</b>	21	18,6±3,7*	41	42,3±5,0*
<b>≥500</b>	15	13,3±3,2**	28	28,9±4,6**

*достоверность разницы между группами ОГ и ГС: ( $p < 0,001$ )\*; ( $p < 0,01$ )\*\**

Таким образом, при анализе распределения больных по уровню абсолютных значений  $CD4^+$ -лимфоцитов выявлено, что до начала комплексной антиретровирусной и противотуберкулезной терапии в группе сочетанной патологией ВИЧ/ТБ значения уровня  $CD4^+$ -лимфоцитов были существенно ниже, чем в группе пациентов с ВИЧ-моноинфекцией. При этом начальное количество  $CD4^+$ -лимфоцитов было в 2-3 раза ниже в основной группе ( $p < 0,01$ ), чем в группе сравнения. У больных ВИЧ-инфекцией,

сочетанной с туберкулезом, уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов  $\geq 500$  клеток/мкл выявлялся в 2,2 раза реже, чем в группе больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, а менее 200 клеток/мкл выявлялся в 2,5 раза чаще ( $p < 0,01$ ). Вышеизложенные изменения свидетельствовали о зависимости иммунологических проявлений ВИЧ-инфекции от наличия туберкулеза и времени выявления активного туберкулеза. Установлено, что прогрессирование ассоциированной ВИЧ/ТБ-инфекции сопровождается снижением числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, появлением других вторичных заболеваний и оппортунистических инфекций. На наш взгляд, особо низкое количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных ВИЧ-инфекцией с туберкулезом может быть связано с ослаблением функциональной активности макрофагов. Недостаточная активация их Т-лимфоцитами приводит к невозможности завершить процесс фагоцитоза микобактерий. При этом количество микобактерий возрастает, что приводит к распространению по всей ткани легкого и инфицированию соседних клеток. С другой стороны, по-видимому, на уровень иммуносупрессии при сочетанной патологии могут повлиять и многие другие факторы, в частности возрастно-половая структура пациентов.

Поэтому далее нами были проанализированы у пациентов сочетанной патологией результаты первого исследования уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов по полу и возрастным группам. Как показывает результаты анализа, представленные в таблице 2 выявлена взаимосвязь иммунологических показателей и пола больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом. При первом обследовании число CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов  $\leq 99$  клеток/мкл зарегистрировано у 1 (0,9%) пациента ВИЧ-инфекцией сочетанной с туберкулезом, тогда как у женщин коинфекцией подобная концентрация не была отмечена; от 100 до 199 клеток/мкл — у 23 (35,4%) мужчин и 8 (16,7%) женщин, ( $p < 0,05$ ); соответственно от 200 до 349 клеток/мкл - у 28 (43,1%) и 17 (35,4%), ( $p > 0,05$ ); от 350 до 499 клеток/мкл - у 9 (13,8%) и 12 (25,0%), ( $p > 0,05$ );  $\geq 500$  клеток/мкл зарегистрировано у 4 (6,2%) и 11 (22,9%), ( $p < 0,05$ ). Хотя достоверность разницы имеет место не во всех градациях, изменения концентрации CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у женщин выражены меньше, чем у мужчин (табл. 2).

**Таблица 2.**

**Уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у первично выявленных пациентов ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом по полу**

Уровень CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов, кл/мкл	Мужчины (n=65) 57,5%		Женщины (n=48) 42,5%	
	N	±%	N	±%
<b>≤99</b>	1	1,5±1,5	-	-
<b>100-199</b>	23	35,4±5,9*	8	16,7±5,4*
<b>200-349</b>	28	43,1±6,1**	17	35,4±6,9**
<b>350-499</b>	9	13,8±4,3**	12	25,0±6,2**
<b>≥500</b>	4	6,2±2,9*	11	22,9±6,1*

*достоверность разницы между группами ОГ и ГС: ( $p < 0,05$ )\*; ( $p > 0,05$ )\*\**

По-видимому, различия в зависимости от пола связаны, в основном, с существующим порядком обязательного обследования на наличие ВИЧ-инфекции беременных при взятии на учет по беременности. Если у женщины выявляется ВИЧ-инфицированное состояние, она активно приглашается в соответствующее медицинское

учреждение и встает на диспансерный учет в более раннем сроке и соответственно при более благоприятных показателях, чем мужчины. Кроме того, в данном контексте следует учесть социальный статус пациентов, в частности такие особенности, как преобладание среди пациентов мужского пола лиц, пребывавших в пенитенциарных учреждениях, употребляющих наркотические вещества, страдающих табакокурением, алкоголизмом и др., которые могли сыграть определенную роль в формировании различия исходного количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов.

Проводили сравнение результатов первого исследования иммунного статуса у пациентов и в зависимости от возраста обследованных (табл. 3). Результаты обследования пациентов по возрастным группам показывают, что чем старше возраст, при котором впервые исследован иммунный статус, тем при более неблагоприятных показателях выявлены пациенты. Уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов  $\leq 99$  клеток/мкл отмечен только в возрастной группе  $\geq 50$  лет у 1 (4,5%) пациента, в остальных возрастных группах пациенты с аналогичной концентрацией не были зафиксированы.

**Таблица 3.**

**Уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у первично выявленных пациентов ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом по возрастным группам**

Уровень CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов, кл/мкл	20-29 лет n=38		30-39 лет n=22		40-49 лет n=31		$\geq 50$ лет n=22	
	N	$\pm\%$	N	$\pm\%$	N	$\pm\%$	N	$\pm\%$
$\leq 99$	-	-	-	-	-	-	1	4,5 $\pm$ 4,4
100-199	1	2,6 $\pm$ 2,6 *3,4; ***2	5	22,8 $\pm$ 8,9	15	48,4 $\pm$ 8,9	10	45,5 $\pm$ 10,6
200-349	10	26,3 $\pm$ 7,1***2	12	54,5 $\pm$ 10,6	14	45,2 $\pm$ 8,9	9	40,9 $\pm$ 10,5
350-499	13	34,3 $\pm$ 7,7***3; ***4	4	18,2 $\pm$ 8,2	2	6,4 $\pm$ 4,3	2	9,1 $\pm$ 6,1
$\geq 500$	14	36,8 $\pm$ 7,8 *2	1	4,5 $\pm$ 4,4	-	-	-	-

*Разница достоверна между столбцами, указанными цифрами: (p<0,001)\*; (p<0,01)\*\*; (p<0,05)\*\*\**

Концентрация CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в пределах 100-199 клеток/мкл отмечена в возрастной группе 20-29 лет только у 1 (2,6%). В сравнении с возрастной группой 20-29 лет в возрастной группе 30–39 лет 8,7 раза чаще - 22,8%, (p<0,05); в группе 40-49 лет у 48,4% и в возрастной группе  $\geq 50$  лет у 45,5%, (p<0,001). Уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в пределах 200-349 клеток/мкл отмечен в возрастной группе 20-29 лет у 10 (26,3%); в возрастной группе 30–39 лет у 54,5% - достоверно чаще, чем в группе 20-29 лет, (p<0,05); в группе 40-49 лет у 14 (45,2%) и в возрастной группе  $\geq 50$  лет у 9 (40,9%). Уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в пределах 350-499 клеток/мкл отмечен в возрастной группе 20-29 лет у 13 (34,3%); в возрастной группе 30-39 лет у 4 (18,2%); в группе 40-49 лет у 2 (6,4%) и в возрастной группе  $\geq 50$  лет также у 2 (9,1%). Уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов  $\geq 500$  клеток/мкл отмечен в возрастной группе 20-29 лет у 14 (36,8%); в возрастной группе 30-39 лет только у 1 (4,5%), тогда как в последующих возрастных группах (40-49 лет и  $\geq 50$  лет) пациенты с высоким содержанием Т-клеток не были зарегистрированы.

Таким образом, чем в более старшей возрастной группе впервые исследован иммунный статус у пациентов, тем чаще они выявляются при более низких показателях уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Различия в уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов по возрастным группам в основном значимы, что может быть связано как с возрастными особенностями пациентов, более быстрым снижением CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и прогрессией заболевания к СПИДу, так и с поздним выявлением пациентов и обращением их к специализированным учреждениям.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют, что у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом нарушения в системе иммунитета более выражены, чем в группе больных только ВИЧ-инфекцией. Активный туберкулез является одним из ведущих факторов прогрессирования ВИЧ-инфекции. Сочетанная инфекция ВИЧ/ТБ в отличие от ВИЧ-инфекции без ТБ сопровождалась более глубоким падением уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и клинико-лабораторные характеристики ВИЧ-инфекции в сочетании с ТБ в значительной степени моделируются иммунодефицитом, по мере нарастания которого повышается вероятность развития других сопутствующих заболеваний в рамках генерализованного процесса с поражением различных органов. Дифференцированный подход, учитывающий исходный уровень иммуносупрессии, социальный статус, возрастно-половые особенности, время выявления активного туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, позволит определить долгосрочный прогноз ВИЧ-инфекции и тактику ведения данных больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобкова М.Р. *Лекарственная устойчивость ВИЧ*. Москва: «Издательство ЧЕЛОВЕК», 2014.- 284 с.
2. Зимица В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р., Васильева И.А. *Диагностика и лечение туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией*. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2015.- 231 с.
3. Пантелеев А.М. *Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2012. – 45с.
4. Парпиева Н. П., Белоцерковец В. Г., Тилляшайхов М. И., Тураев Л. Т. *Характеристика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у ВИЧ-инфицированных // Туберкулез и болезни легких, 2011.-№5.- С.101.*
5. Покровский В.В. с соавт. *Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.- 2014.- №6.- Прил. - С.1-48.*
6. Chakrabarti L.A. et al. *Biomarkers of CD<sup>+</sup>T-cells activation as risk factors for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome // AIDS. – 2014. – Vol. 28, №11. – P.1593-1602.*

## РЕЗЮМЕ

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

**Умиров С. Э., Атабеков Н.С., Халдарова Х. М., Баротова В. Ж.,  
Умаров Ж. Ж., Абдуллаева М.А., Аскарлова Н.И.**

Сочетанная инфекция ВИЧ/ТБ в отличие от ВИЧ-инфекции без ТБ сопровождалась более глубоким падением уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и клинико-лабораторные характеристики ВИЧ-инфекции в сочетании с ТБ в значительной степени моделируются иммунодефицитом. До начала комплексной антиретровирусной и противотуберкулезной

терапии в группе сочетанной патологией ВИЧ/ТБ значения уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов были существенно ниже, чем в группе пациентов с ВИЧ-моноинфекцией. Различия в уровне CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в зависимости от пола связаны, в основном, с существующим порядком обязательного обследования на наличие ВИЧ-инфекции беременных. Чем в более старшей возрастной группе впервые исследован иммунный статус у пациентов, тем чаще они выявляются при более низких показателях уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов.

## **ХУЛОСА**

### **ОИВ ВА ТУБЕРКУЛЁЗ КОИНФЕКЦИЯСИНИНГ ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**Умиров С. Э., Атабеков Н.С., Халдарова Х. М., Баротова В. Ж.,  
Умаров Ж. Ж., Абдуллаева М.А., Асқарова Н.И.**

ОИВ ва туберкулёз касалликларининг бирга кечганда, ОИВ-моноинфекциясига караганда CD4<sup>+</sup>-лимфоцитлар миқдорининг янада кескинроқ пасайиши хос ва мазкур коинфекциянинг клиник-лаборатор тавсифи, асосан, иммунодефицит даражаси билан моделлаштирилади. ОИВ-инфекцияси ва туберкулёзга қарши комплекс даво қўлланилгунига қадар ОИВ/ТБ бирга кечаётган беморлар гуруҳида CD4<sup>+</sup>-лимфоцитлар концентрацияси, ОИВ-инфекцияси билан оғриган беморлар гуруҳидагига нисбатан сезиларли даражада паст. CD4<sup>+</sup>-лимфоцитлар миқдорининг тафовутнинг жинсга боғлиқлиги асосан, ҳомиладорларда ОИВ-инфекцияси мавжудлигини эрта аниқлашга йўналтирилган текширувлар билан изоҳланади. Иммун статус текшируви амалга оширилаётган беморлар гуруҳида ёш улғайган сайин, шунга монанд равишда CD4<sup>+</sup>-лимфоцитларнинг дастлабки миқдори паст даражада эканлиги аниқланди.

## **SUMMARY**

### **IMMUNOLOGICAL FEATURES OF HIV AND TUBERCULOSIS CO-INFECTIONS**

**Umirov S. E., Atabekov N.S., Khaldarova Kh. M., Barotova V. J.,  
Umarov J. J., Abdullayeva M.A., Asqarova N. I.**

Unlike the HIV infection without TB, the HIV/TB con-infections are common to present with more severe suppression of the CD4<sup>+</sup> lymphocytes, and the clinical and laboratorial features of HIV and TB co-infections extensively show immunosuppression. Prior to the initiation of antiretroviral and TB treatment in a group of patients with HIV/TB con-infections, the CD4 cell count is significantly lower than in a group of patients with HIV mono-infection. The difference in the CD4 cell count depending on sex is mostly because of the existing mandatory testing for HIV infection in pregnant women. An immune status cohort study shows that the older are patients the lower is the baseline CD4 cell count.

**УДК:616.36-002.14-036.12:616.61-008.**

### **ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ЦИТОЛИЗА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ, А ТАКЖЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С**

**Хайруллина А.Х.**

## Ташкентский педиатрический медицинский институт

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, прооксидантная и антиоксидантная система, цитолиз,эндогенная интоксикация.

**Актуальность.** В настоящее время в мире насчитывается около 120-130 млн. больных ХВГС. Этот показатель ежедневно растет, и сегодня, только в странах Европейского Союза каждый год регистрируется до 29 тысяч новых случаев вирусного гепатита С[5].Сегодня известно, что состояние прооксидантной и антиоксидантной систем гепатоцитов имеет огромное значение в определении тяжести течения и прогноза хронических заболеваний печени, в том числе и хронического вирусного гепатита С (ХВГС)[7, 11, 9]. Но, несмотря на это, механизмы формирования прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса клеток, лежащие в основе формирования клинической картины и процессов склерозирования ткани печени при ХВГС все же остаются малоизученными.

**Цель работы.** Изучить показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты и эндогенной интоксикации в группах больных ХВГС с различной степенью цитолиза гепатоцитов.

**Материалы и методы.** Было обследовано 98 больных ХВГС от 20 до 50 лет и 20 практически здоровых людей с отсутствием маркеров гепатитов. Клинический диагноз выставлялся на основании анамнеза, результатов клинико-лабораторного обследования и наличия у больного анти-НСV (ИФА) и РНК- НCV (ПЦР). На основании рекомендаций приказа МЗ РУз №5 от 5 января 2012г.степень активности патологического процесса определялась по выраженности цитолитического синдрома, по уровням АЛТ и АСТ: минимальная – 1,5-2 выше нормы; низкая – 2-3 раза выше нормы; умеренная – от 3 до 5 выше нормы; выраженная - выше 5 норм.Состояние процессов липопероксидации - прооксидантной системы изучали по содержанию как первичного продукта ПОЛ – диеновые кетоны и конъюгаты(ДК) (Гаврилова В.Б. и соавт., 1984), так и вторичного - малоновыйдиальдегид (МДА) (Андреевой Л.И. и соавт., 1989). Антиоксидантную активность оценивали по показателям каталазы (Королюка М.А. и соавт., 1988) и супероксиддисмутазы (СОД) (МхитарянВ.Г. и соавт.,1978).Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по уровню среднемолекулярных пептидов (СМП) в плазме (Малахова М.Я., 1995).

**Результаты и обсуждение.** При анализе показателей ПОЛ, в группе обследованных больных установлено повышение интенсивности реакций ПОЛ. Как видно из данных, представленных в таблице, у больных ХВГС отмечается достоверное по отношению к показателям здоровых лиц как первичных продуктов ПОЛ – диеновых кетонов ( $0,64 \pm 0,01$  и  $0,32 \pm 0,02$  отн. ед/мл соответственно,  $p < 0,001$ ), диеновых конъюгатов ( $1,79 \pm 0,03$  отн. ед/мл и  $1,07 \pm 0,06$  отн. ед/мл соответственно,  $p < 0,001$ ), так и вторичного продукта – малонового диальдегида ( $3,61 \pm 0,07$  нмоль/мл и  $2,50 \pm 0,13$  нмоль/мл соответственно,  $p < 0,001$ ). При распределении больных по группам с различной выраженностью цитолиза гепатоцитов показатели ПОЛ сохраняют достоверность отличия от группы здоровых лиц. При этом достоверной взаимосвязи уровней как первичных (диеновые кетоны и диеновые конъюгаты), так и вторичного (МДА) продуктов ПОЛ с выраженностью цитолиза нами не выявлено.

Таблица

**Показатели прооксидантной и антиоксидантной системы в группах больных ХВГС с различной степенью цитолиза, n=98**

Биохимические показатели	Здоровые n=20	Общая группа больных, n=98	Группы больных с различной степенью цитолиза		
			Минимальная, n=48	Низкая, n=27	Умеренная, n=23
Диеновые кетоны, отн. ед/мл	0,32±0,02	0,64±0,01*	0,61±0,02*	0,66±0,03*	0,67±0,03*
Диеновые конъюгаты, отн. ед./мл	1,07±0,06	1,79±0,03*	1,78±0,05*	1,81±0,05*	1,79±0,08*
МДА, нмоль/мл	2,50±0,13	3,61±0,07*	3,51±0,09*	3,74±0,14*	3,68±0,15*
СМП, в плазме у/е	9,79±0,09	14,02±0,28*	14,1±0,41*	13,65±0,45*	14,3±0,64*
Каталаза, мкат/Нб	22,8±1,04	50,1±0,96*	52,0±1,31*	49,4±1,63*	47,1±2,28*
СОД, усл.ед/мин x Нб	36,1±1,52	38,6±0,84	37,1±1,21	39,2±1,44	40,7±1,85

Примечание:\* - наличие достоверности различий от показателей здоровых лиц;  
- достоверности отличий между группами не обнаружено.

Продукты ПОЛ (альдегиды)– способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Маллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов [2, 1, 4, 5]. Антиоксидантная система (АОС) призвана предотвратить эти последствия и лимитировать эффекты окислительного стресса. Перекись водорода инактивируется ферментами глутатиопероксидазой и каталазой, супероксидный радикал – супероксиддисмутазой (СОД). В группе обследованных больных ХВГС изменения показателей, составляющих систему АОС, в отличие от показателей прооксидантной системы имели разнонаправленный характер. Активность каталазы у больных ХВГС повышалась более чем в 2 раза по отношению к показателям здоровых (50,1±0,96 мкат/мл и 22,8±1,04 мкат/мл соответственно,  $p<0,001$ ). При этом активность СОД достоверно не отличалась от контроля (38,6±0,84 мкг/мл и 36,1±1,52 мкг/мл соответственно,  $p>0,05$ ). При этом достоверных отличий в показателях каталазы и СОД в группах больных с различным уровнем цитолиза нами не выявлено.

Таким образом, длительная активация нитрооксидергических процессов и интенсивность реакции ПОЛ неизбежно приводит к накоплению естественных метаболитов, что определяет выраженность эндогенной интоксикации [6, 5, 8, 3]. Одним из лабораторных маркеров эндогенной интоксикации являются СМП. Результаты исследования уровня СМП в плазме больных ХВГС показали, что этот показатель в 1,5 раза превышает показатели здоровых лиц (14,02±0,28 у/е и 9,79±0,09 у/е соответственно,  $p<0,001$ ). Достоверных отличий в показателях СМП в группах больных с различным уровнем цитолиза нами не выявлено.

Полученные результаты по отсутствию взаимосвязей показателей активности ПОЛ и АОС со степенью выраженности цитолиза созвучны с мнением Н.И. Гейвандовой с соавт. (2008). При этом авторы утверждают, что активация параметров ПОЛ во многих случаях предшествовала повышению уровня АЛТ. Однако, несмотря на отсутствие

взаимосвязи ПОЛ/АОС с выраженностью цитолиза авторами получена положительная корреляция между МДА и индексом гистологической активности (ИГА), АОС и ИГА и параметры ПОЛ и АОС охарактеризованы авторами как неинвазивные маркеры активности патологического процесса в печени при ХВГС. Другие авторы на основании результатов своих исследований приходят к выводу, что определение уровней ДК, МДА, СОД и каталазы может быть использовано для оценки тяжести повреждения печени [2, 1, 3].

Результаты проведенных исследований показали наличие у больных ХВГС дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной систем и повышение уровня эндогенной интоксикации. При этом уровень цитолиза у больных ХВГС не является маркером выраженности патобиохимических процессов в печени и эндогенной интоксикации.

#### **Выводы.**

1. У больных ХВГС отмечается повышение активности диеновых кетонов, и конъюгатов, а также малонового диальдегида.
2. АОС у больных ХВГС характеризуется повышением активности каталазы и отсутствием изменений в показателях активности СОД.
3. У больных ХВГС наблюдается повышение уровня эндогенной интоксикации.
4. В обследованной группе больных ХВГС, достоверной взаимосвязи показателей ПОЛ, АОС и СМП с уровнем цитолиза не выявлено.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Белобородова Э.И., Савченко И.В. и др. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита // Клиническая медицина. – Москва, 2005. – №2. – С. 53-56.
2. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2002. – №4. – С.21-25.
3. Булатова И.А., Щёктова А.П., Кривцов А.В., Щёкотов В.В., Ненашева О.Ю. Взаимосвязь содержания малонового диальдегида, активности глутатионпероксидазы и полиморфизма гена *Gpx4* (*718c/T*) при хроническом гепатите С // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – №10. – С. 15-18.
4. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А., Косторная И.В. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – №6. – С. 38-42.
5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Москва, 2014. – 75 с.
6. Копытова Т.В. Молекулы средней массы как субстрат эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах // Успехи современного естествознания. – 2006. – №9. – С. 7-10.
7. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. «Лабораторные тесты при заболеваниях человека». Справочник для врачей. – М., "Триада -Х", 2003. – 352с.
8. Нагоев Б.С., Боллоева Ж.Л. Состояние показателей прооксидантной и антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – №3. С. 107-108.

9. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах // Успехи современного естествознания. – 2006. - №7. – С.29-36.
10. Farias MS, Budni P, Ribeiro CM, Parisotto EB, Santos CE, Dias JF, Dalmarco EM, Frode TS, Pedrosa RC, Wilhelm Filho D. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in chronic hepatitis C patients // Gastroenterol Hepatol. 2012 Jun-Jul; 35(6):386-94.
11. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases // Hepatol. Res. – 2002. – Vol. 23. - №3. – P. 178-184.
12. Mahdy KA, Abd-El-Shaheed A, Khadr ME, El-Shamy KA. Antioxidant status and lipid peroxidation activity in evaluating hepatocellular damage in children // East Mediterr Health J. 2009 Jul-Aug; 15(4):842-52.

## РЕЗЮМЕ

### ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ ЦИТОЛИЗА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ, А ТАКЖЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Обследовано 98 больных ХВГС от 20 до 50 лет и 20 практически здоровых людей. Результаты проведенных исследований показали наличие у больных дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем, проявляющиеся повышением активности ПОЛ – диеновых кетонов и конъюгатов ( первичных продуктов), а также малонового диальдегида (вторичного), повышением активности каталазы и отсутствием изменений в показателях активности супероксиддисмутазы. Изменения показателей ПОЛ и АОС не были достоверно взаимосвязаны с выраженностью цитолиза.

УДК:616.98:578.828.6:616-002.5]-036.22

### КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ПРИ АССОЦИИРОВАННОМ ТЕЧЕНИИ С ТУБЕРКУЛЁЗОМ

Халдарова Х. М., Умиров С. Э., Атабеков Н.С., Баротова В. Ж., Умаров Ж. Ж.,  
Абдуллаева М.А., Аскарлова Н.И., Музраббеков А., Расулева Р. И.  
Республиканский Центр по борьбе со СПИДом МЗ РУз,  
Центр по борьбе со СПИДом г. Ташкента,  
Клиническая туберкулезная больница №1, г. Ташкент.

**Ключевые слова:** Сочетанная ВИЧ-инфекция с туберкулезом, клинические формы туберкулеза, первичность инфицирования туберкулезом или ВИЧ-инфекцией

ВИЧ-инфекция за последние 25-30 лет приобрела пандемический характер и представляет собой одной из наиболее серьезных угроз для социального прогресса и развития человечества [1, 5]. Согласно последним данным ЮНЭЙДС число людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в 2015 году, составило 36,7 млн. Число новых случаев инфицирования ВИЧ составило 2,1 млн., а смерти в связи со СПИДом - 1,1 млн. [2].

ВИЧ-инфекция является мощным фактором развития туберкулеза [6]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в начале XXI века в мире ежегодно

развивается около 9 млн. новых случаев туберкулеза и почти 10,0% из них являются ВИЧ-позитивными. В мире в 2015 г. новые случаи туберкулеза были диагностированы у 10,4 миллионов человек. Из числа вновь выявленных случаев туберкулеза 1,2 миллионов (11,5%) были отмечены у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией. В 2015 году, 400 000 из 1,1 миллиона человек, умерших от вызванных СПИДом заболеваний, умерли от туберкулеза (ТБ), включая 40 000 детей [7].

При высокой распространенности у населения микобактерий туберкулеза (МБТ), ВИЧ-инфекция способствует переходу состояния инфицированности в заболевание туберкулезом, так как иммунная система утрачивает способность задерживать распространение МБТ из очагов туберкулезной инфекции [3, 4, 6].

Взаимовлияние микст-инфекции на течение сочетанного инфекционного процесса будет далеко не однозначным в зависимости от первичности возникновения туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Поэтому анализ эпидемиологических и клинических особенностей течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, при различных вариантах их сочетанного формирования, приобретает особую актуальность и имеет большое научно-практическое значение.

**Целью исследования** явились выяснить клинико-эпидемиологических особенностей у пациентов ВИЧ-инфекцией, ассоциированной с туберкулезом.

**Материалы и методы исследования.** В течение 2011-2015 гг. на базе Городского центра по борьбе со СПИДом и Клинической туберкулезной больницы №1 г. Ташкента было обследовано 561 человек. Из них пациентов сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекцией и туберкулезом) составили 211 лиц (основная группа - ОГ). Давность установления ВИЧ-инфекции к моменту выявления изменений в легких колебалась от 1 года до 11 лет. В исследование включены пациенты старше 18 лет. Были выделены две контрольные группы сравнения. Одна включала в себя 195 больных с активным туберкулезом (ТБ), обозначенная как группа туберкулез (ГС1). Вторая включала в себя 155 пациентов с ВИЧ-инфекцией и наличием других неспецифических заболеваний - группа ВИЧ-инфекция (ГС2).

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливали на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Для определения вирусоспецифических антител в сыворотке периферической крови использовали методы иммуноферментного анализа на тест-системах «ДС-ИФА-анти-ВИЧ-Униф», научно-производственное объединение «Диагностические системы», (Н. Новгород, Россия) и иммунного блотинга в соответствии с прилагаемыми к тест-системам инструкциями.

Диагноз туберкулеза устанавливали на основании результатов комплексного клинического, рентгенологического, бактериологического, бактериоскопического методов исследований. Клиническое обследование включало в себя осмотр, сбор жалоб и анамнеза жизни и заболевания, сведений о сопутствующей патологии и о вредных привычках, выявление контакта с больным туберкулёзом и ВИЧ-инфицированным, проведение физикальных методов обследования, рентгенологическое исследование легких. У пациентов ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом проводили исследование мокроты на МБТ методом микроскопии по Цилю-Нильсену и методом посева на стандартную среду Левенштейна-Йенсена. Посевы мокроты на МБТ проводили в лаборатории клинической туберкулезной больницы №1 г. Ташкента. Все исследования проводились по общепринятым методикам.

Стадии ВИЧ-инфекции определяли в соответствии с клинической классификацией ВОЗ, утвержденной приказом МЗ РУз №81 от 04-марта 2015 г. и рекомендованной для применения в ЛПУ Узбекистана.

Результаты исследований обработаны в программе Excel. Рассчитаны средние величины, достоверность различий исследованных показателей определена по критерию Стьюдента. Достоверность изменений признавалась при вероятности ошибки  $p$  меньшей или равной 0,05.

**Результаты и обсуждения.** Результаты эпидемиологического обследования показывают, что средний возраст больных сочетанной патологией ВИЧ-ТБ (ОГ) 37,8 года, в группе ТБ (ГС1) было 40,3, а в группе ВИЧ-инфекция (ГС2) - 35,5. Среди больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, преобладали мужчины 73,5%, в группе ТБ было 56,9% мужчин, а в группе ВИЧ-инфекция - 66,5%. Среди сопутствующих заболеваний в исследуемой группе и контрольной группе ГС2 доминировал хронический гепатит С (45,5% и 29,0% соответственно).

В исследуемой и контрольной группе ГС1 вероятные контакты по туберкулезу соответственно в 11,8% и 32,3% случаях были семейными, в 45,0% и 33,3% с больными туберкулезом знакомыми, в 10,0% и 5,6% могли быть в учреждениях исполнение наказания, 25,1% и 0,6% болели ранее туберкулезом сами (рецидив), 8,1% и 28,2% конкретно не смогли указать возможный контакт с больными туберкулезом.

Сбор эпидемиологического анамнеза, слежение за процессом выявления, изучение особенностей течения и исходов позволили выделить, в зависимости от времени инфицирования ВИЧ и заболевания туберкулезом, т. е. по первичности возникновения инфекций, наблюдаемых пациентов в основной группе – ВИЧ-ТБ ( $n=211$  лиц), на 3 подгруппы: первую подгруппу составили 133 (63,0%) больных, у которых ВИЧ-инфекция выявлена раньше, чем пациент заболел туберкулезом (подгруппа ВИЧ-инфекция/туберкулез – ВИЧ/ТБ); вторую подгруппу составили 53 (25,1%) больных туберкулезом, у которых ВИЧ-инфекция выявлена при различных сроках давности заболевания туберкулезом (подгруппа туберкулез/ВИЧ-инфекция – ТБ/ВИЧ); третью подгруппу составили 25 (11,9%) больных, у которых ВИЧ-инфекция и туберкулез были выявлены одновременно (подгруппа ВИЧ-инфекция=туберкулез – ВИЧ=ТБ).

У больных ВИЧ-инфекцией сочетанной с туберкулезом (ВИЧ-ТБ - 211 человек) и больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза (ВИЧ-инфекция - 155 человек) был проведен сравнительный анализ клинических и иммунологических показателей (табл. 1). Полученные данные, при сравнительном анализе клинических проявлений у больных ВИЧ-инфекцией сочетанной с туберкулезом и больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза показывает, что частота встречаемости астеновегетативного синдрома при сочетанной патологии (91,0%) в 2,7 раза выше, чем в группе пациентов ВИЧ-моноинфекцией - 34,2%, ( $p<0,001$ ).

Влияние ВИЧ-инфекции на течение туберкулезного процесса будет далеко не однозначным в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, на которую присоединяется туберкулез. С другой стороны, инфицирование ВИЧ на фоне имеющегося туберкулеза легких может оказать неидентичное воздействие на специфический противотуберкулезный иммунитет и, в том числе, на течение самого заболевания. Поэтому был проведен дополнительный анализ эпидемиологических и клинических особенностей течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различных вариантах

их сочетанного формирования, в зависимости от первичности инфицирования. Проявления астеновегетативного синдрома особенно чаще встречались у представителей подгрупп ВИЧ/ТБ (92,5%) и ТБ/ВИЧ (90,1%), чем у лиц подгруппы ВИЧ=ТБ (84,0%).

**Таблица 1.**

**Характеристика клинических проявлений ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом**

Клинические проявления	ВИЧ-инфекция (n=155) N		ВИЧ-ТБ						Всего ВИЧ-ТБ (n=211) N	
			ВИЧ/ТБ (n=133) N		ТБ/ВИЧ (n=53) N		ВИЧ=ТБ (n=25) N			
	аб с.	%±	аб с.	%±	аб с.	%±	аб с.	%±	аб с.	%±
Астеновегетативный синдром	53	34,2±3,8*	12 3	92,5±2,3	48	90,1±4,1	21	84,0±7,3	19 2	91,0±1,9*
Инфекционно-токсический синдром	21	13,5±2,7*	55	41,3±4,3	17	32,1±6,4	17	68,0±9,3	89	42,2±3,4*
Поражения кожи и слизистых оболочек	12 8	82,6±3,0**	11 7	88,0±2,8	43	81,1±5,3	22	88,0±6,5	18 3	86,7±2,3**
Бронхолегочный синдром	18	11,6±2,6*	12 1	91,0±2,5	51	96,2±2,6	20	80,0±8,0	19 2	91,0±1,9*
Лимфоаденопатия	66	42,6±3,9*	13 0	97,7±1,7	38	71,7±6,2	21	84,0±7,3	18 9	89,5±2,1*
Гепатомегалия	92	59,3±3,9*	11 1	83,4±3,2	45	84,9±4,9	17	68,0±9,3	17 3	82,0±2,6*
Потеря массы тела	21	13,5±2,7*	10 5	78,9±3,5	33	62,3±6,6	18	72,0±8,9	15 6	73,9±3,0*

*достоверность разницы между группами ОГ и ГС2: (p<0,001)\*; (p>0,05)\*\**

Признаки интоксикации наблюдались в тесной связи с развитием туберкулезного процесса - при сочетанной патологии (42,2%) в 3,1 раз выше, чем в группе пациентов ВИЧ-моноинфекция - 13,5%, (p<0,001). Частота проявлений интоксикации выше у представителей подгрупп ВИЧ=ТБ (68,0%) и ВИЧ/ТБ (41,3%), чем у пациентов подгруппы ТБ/ВИЧ (32,1%).

Параллельно с вышеприведенными синдромами отмечались и поражения кожных и слизистых покровов. В обеих группах пациентов отмечалось поражение кожи и слизистых приблизительно одинаковой частотой – 82,6% у больных ВИЧ-моноинфекцией и 86,7% при сочетанной патологии (p>0,05). Следует отметить, что при ВИЧ-моноинфекции выявлялись преимущественно бактериальные и вирусные поражения кожи и слизистых, а в группе ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом преобладали грибковые поражения. Встречаемость поражений кожи и слизистых оболочек в сравниваемых подгруппах, т. е. у представителей подгрупп ВИЧ/ТБ, ТБ/ВИЧ и ВИЧ=ТБ существенно не отличалась и составила 88,0%, 81,1%, и 88,0% соответственно.

Между сравниваемыми группами особый контраст отмечен при изучении проявлений бронхолегочного синдрома. Так, при сочетанном варианте течения болезни

бронхолегочной синдром (91,0%) встречался в 7,8 раза чаще, чем у пациентов ВИЧ-моноинфекцией - 11,6%, ( $p < 0,001$ ). Частота бронхолегочного синдрома у представителей подгрупп ВИЧ/ТБ и ТБ/ВИЧ была отмечена соответственно в 91,0% и 96,2% случаях, а у пациентов подгруппы ВИЧ=ТБ - 80,0%.

В клинике ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, одним из ведущих синдромов являлась и лимфоаденопатия, частота выявляемости которой (89,5%) в 2,1 раз выше, чем в группе больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза - 42,6%, ( $p < 0,001$ ). Лимфоаденопатия наблюдалась почти у всех пациентов в подгруппе ВИЧ/ТБ (97,7%), а в подгруппах ТБ/ВИЧ и ВИЧ=ТБ соответственно 71,7 и 84,0 случая.

В группе лиц ВИЧ-инфекцией без туберкулеза гепатомегалия (59,3%) отмечалась в 1,4 раза реже, чем в группе пациентов ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом - 82,0%, ( $p < 0,001$ ). Данный синдром более часто наблюдался у представителей подгрупп ВИЧ/ТБ (83,4%) и ТБ/ВИЧ (84,9%), чем у лиц подгруппы ВИЧ=ТБ (68,0%).

Потеря массы тела являлась типичным клиническим признаком, встречающимся в обеих группах больных, однако частота её развития была достоверно – в 5,5 раза выше у больных при сочетанном течении заболевания (73,9%), чем в группе пациентов ВИЧ-моноинфекцией - 13,5%, ( $p < 0,001$ ). Частота встречаемости потеря массы тела выше у представителей подгрупп ВИЧ/ТБ (78,9%) и ВИЧ=ТБ (72,0%), чем у пациентов подгруппы ТБ/ВИЧ (62,3%).

Полученные данные при сравнительном анализе клинических показателей у больных свидетельствовали о более тяжелом течении заболевания при сочетанной патологии. Течение ВИЧ-инфекции сочетанной с туберкулезом отличается от ВИЧ-инфекции без туберкулеза целым комплексом дополнительных воздействий, утяжеляющих общее состояние больных. К ним относятся показатели, более продолжающиеся воспалительного процесса, сопровождающегося признаками инфекционно-токсического, астеновегетативного синдромов. В целом в клинике ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, ведущими синдромами заболевания были астеновегетативный, поражения кожи и слизистых оболочек, бронхолегочный синдромы, лимфоаденопатия, гепатомегалия и потеря массы тела. В клинике ВИЧ-инфекции без туберкулеза на первый план выступали синдром поражения кожи и слизистых, гепатомегалия и лимфоаденопатия.

Данные, представленные в табл. 2 показывают, что в структуре клинических форм у больных туберкулезной моноинфекцией (группа ТБ), преимущественно отмечались инфильтративный (63,1%), фиброзно-кавернозный (23,1%) и очаговый (10,8%) туберкулез легких. Диссеминированный туберкулез (1,5%), милиарные формы туберкулеза (1,0%) и казеозная пневмония (0,5%) были отмечены только в единичных случаях.

Как следует из табл. 2, в структуре клинических форм у больных с ассоциированной инфекцией в целом (группа ВИЧ-ТБ), наиболее часто отмечались инфильтративный (41,7%), диссеминированный (19,4%) и очаговый (10,4%) туберкулез легких. В данной группе доля фиброзно-кавернозного туберкулеза в 2,3 раза ниже, чем у больных моноинфекцией и составила 10,0%, ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем у пациентов сочетанной патологией частота милиарного туберкулеза (7,1%) и казеозной пневмонии (6,2%) существенно выше, чем в группе ТБ, ( $p < 0,001$ ). У пациентов сочетанной патологией были отмечены туберкулез внутригрудных лимфоузлов (2,8%) и плеврит

(2,4%), эти клинические формы не были зарегистрированы при моноинфекции туберкулезом.

**Таблица 2.**

**Частота клинических форм туберкулеза и туберкулеза в сочетании ВИЧ-инфекцией**

Клинические проявления	ТБ (n=195)		ВИЧ-ТБ						Всего ВИЧ-ТБ (n=211)	
			ВИЧ/ТБ (n=133)		ТБ/ВИЧ (n=53)		ВИЧ=ТБ (n=25)			
	abc	%±	abc	%±	abc	%±	a б с.	%±	a б с.	%±
Внутригрудных лимфоузлов	-	-	5	3,8±	1	1,9±1,8	-	-	6	2,8±1,3
Очаговый	21	10,8±2,2**	11	8,3±2,4	11	20,8±5,5	-	-	2 2	10,4±2,1**
Инфильтративный	12 3	63,1±3,4*	55	41,3±4,3	21	39,6±6,7	1 2	48,0±9,9	8 8	41,7±3,4*
Казеозная пневмония	1	0,5±0,5*	7	5,3±1,9	6	11,3±4,3	-	-	1 3	6,2±1,6*
Милиарный	2	1,0±0,7*	8	6,0±2,1	5	9,4±4,0	2	8,0±5,4	1 5	7,1±1,7*
Фиброзно-кавернозный	45	23,1±3,0*	11	8,3±2,4	8	15,1±4,9	2	8,0±5,4	2 1	10,0±2,1*
Туберкулезный плеврит	-	-	1	0,7±0,7	-	-	4	16,0±7,3	5	2,4±1,0
Диссеминированный	3	1,5±0,8*	35	26,3±3,8	1	1,9±1,8	5	20,0±8,0	4 1	19,4±2,7*

*достоверность разницы между группами ОГ и ГС1: (p<0,001)\*; (p>0,05)\*\**

В подгруппе ВИЧ/ТБ чаще встречался инфильтративный ТБ – 41,3% и диссеминированный туберкулез 26,3%. Очаговый (8,3%) и фиброзно-кавернозный туберкулез (8,3%) встречались с одинаковой частотой. Частота милиарного ТБ составила 6,0%, казеозной пневмонии - 5,3%, туберкулеза внутригрудных лимфоузлов - 3,8% и плеврита – 0,7%.

В подгруппе ТБ/ВИЧ инфильтративный туберкулез встречался почти в одинаковой частоте с подгруппой ВИЧ/ТБ и составила 39,6%. В сравнении с остальными подгруппами в подгруппе ТБ/ВИЧ значительно чаще встречался очаговый туберкулез – 20,8%, фиброзно-кавернозный - 15,1%, казеозная пневмония (11,3) и милиарный ТБ – 9,4%. Туберкулез внутригрудных лимфоузлов - 1,9% и диссеминированный туберкулез (1,9%) встречались с одинаковой частотой.

В подгруппе ВИЧ=ТБ преобладал инфильтративный – 48,0%, диссеминированный туберкулез - 20,0% и туберкулезный плеврит - 16,0%. Милиарный (8,0%) и фиброзно-кавернозный туберкулез (8,0%) встречались с одинаковой частотой. Следует отметить, что туберкулез внутригрудных лимфоузлов, очаговый ТБ и казеозная пневмония не были диагностированы у пациентов в подгруппе ВИЧ=ТБ.

Проведенный анализ показывает, что в структуре клинических форм туберкулеза, у больных сочетанной патологией выявлены различия в зависимости от первичности

инфицирования ТБ и ВИЧ. Полученные данные свидетельствуют о более тяжелом течении заболевания в первой подгруппе - ВИЧ/ТБ. Тяжесть во многом определялась со стадией ВИЧ-инфекции, на которую происходило присоединение туберкулеза. Тяжесть течения туберкулеза была напрямую связана с формами заболевания. При развитии активного туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, преобладали инфильтративный и диссеминированный формы туберкулеза. У пациентов, заразившихся ВИЧ-инфекцией на фоне активного туберкулеза, чаще встречался инфильтративный, очаговый и фиброзно-кавернозный туберкулез легких. При одновременном выявлении обеих инфекций чаще, чем в других подгруппах встречался инфильтративный, диссеминированный туберкулез и туберкулезный плеврит.

Таким образом, в результате проведенного исследования определены основные факторы риска и их влияние на развитие туберкулезной инфекции у лиц, инфицированных ВИЧ, а также особенности клинико-эпидемиологических проявлений туберкулеза в зависимости наличия смешанной инфекции и от первичности инфицирования ВИЧ или МБТ. Наличие туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией является одним из ведущих факторов прогрессирования ВИЧ-инфекции. В зависимости от первичности инфицирования ТБ или ВИЧ значительно отличаются структура клинических форм туберкулеза и его клиническое проявление. Своевременная диагностика ВИЧ-ТБ коинфекции и адекватная тактика ведения пациентов замедляют темпа развития инфекционных процессов обеих инфекций, и позитивно влияют на снижении интенсивности эпидемического процесса, как ВИЧ-инфекции, так и туберкулеза, а также других вторичных заболеваний.

#### **Выводы.**

1. Рост численности ВИЧ-инфицированных лиц в популяции и одновременное течение ВИЧ-инфекции с туберкулезом способно оказывать неблагоприятное влияние на течение эпидемического и инфекционного процессов обеих инфекций.
2. В клинике ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом, ведущими синдромами заболевания являются астеновегетативный, поражения кожи и слизистых оболочек, бронхолегочный синдромы, лимфоаденопатия, гепатомегалия и потеря массы тела.
3. Клинические формы и тяжесть течения туберкулеза зависят от первичности возникновения туберкулеза и ВИЧ-инфекции и наиболее выражены при ВИЧ-инфекции в стадии вторичных заболеваний.
4. При развитии активного туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, преобладает инфильтративный и диссеминированный формы туберкулеза. У пациентов, заразившихся ВИЧ-инфекцией на фоне активного туберкулеза, чаще встречается инфильтративный, очаговый и фиброзно-кавернозный туберкулез легких. При одновременном выявлении обеих инфекций чаще, чем в других подгруппах встречается инфильтративный, диссеминированный туберкулез и туберкулезный плеврит.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2012.- М.: «Р.Валент», 2012.- 531 с.
2. Доклад ЮНЭЙДС в 2016 г., Глобальные обобщенные данные об эпидемии ВИЧ в 2015 г. ВИНДХУК/Женева, 21 ноября 2016.- На сайте [unaid.org](http://unaid.org). 33 р.
3. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Зюзя Ю.Р., Васильева И.А. Диагностика и лечение

- туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2015.- 231 с.
- 4.Тилляшайхов М. И., Белоцерковец В. Г., Парпиева Н. Н. и др. Лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ-и/туберкулез // Туберкулез и болезни легких, 2011.-№5.- С.185.
- 5.Покровский В.В. с соавт. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2003.- 522 с.
- 6.Шахгильдян А.М., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б. и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы // Терапевтический архив. - 2008.- №11.-с.10-17
7. Global report tuberculosis, 2016.- World Health Organization 2016.- 214 p.

## **РЕЗЮМЕ**

### **КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ПРИ АССОЦИИРОВАННОМ ТЕЧЕНИИ С ТУБЕРКУЛЁЗОМ**

В клинике ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулёзом, ведущими синдромами заболевания были астеновегетативный, бронхолёгочный синдромы, поражения кожи и слизистых оболочек, лимфоаденопатия, гепатомегалия и потеря массы тела. В зависимости от первичности инфицирования микобактериями туберкулеза или ВИЧ значительно отличаются структура клинических форм туберкулеза и его клиническое проявление. Тяжесть во многом определялась формой заболевания со стадией ВИЧ-инфекции, на которую происходило присоединение туберкулеза. Своевременная диагностика ВИЧ-ТБ коинфекции адекватная тактика ведения пациентов замедляют темпа развития инфекционного процессов обеих инфекций, и позитивно влияют на снижении интенсивности эпидемического процесса, как ВИЧ-инфекции, так и туберкулеза.

## **ХУЛОСА**

### **ОИВ-ИНФЕКЦИЯСИ ВА ТУБЕРКУЛЁЗ БИРГАЛИҚДА КЕЧИШИНИНГ КЛИНИК-ЭПИДЕМИОЛОГИК ТАВСИФИ**

ОИВ-инфекцияси ва туберкулёз биргалиқда кечишида астеновегетатив, тери ва шиллиқ қаватларнинг зарарланиши, бронх-ўпка яллиғланиши, лимфоаденопатия, гепатомегалия ва тана вазнининг пасайиши касалликнинг етакчи синдромлари сифатида кузатилди. Туберкулёз микобактериялари ёки ОИВ билан зарарланишнинг қайси бири бирламчи эканлигига қараб, туберкулёз клиник шаклларининг таркиби ва унинг кўринишлари жиддий тафовутга эга. Хасталиқ кечишининг оғирлиқ даражаси, асосан, касалликнинг клиник шаклига ва микобактериялар юқиш пайтидаги ОИВ-инфекциясининг босқичига боғлиқ. Мазкур коинфекцияга вақтида ташхис қўйиш ва беморга нисбатан мос клиник тактика қўлланилиши икала инфекциянинг ҳам инфекцион жараёнлари ривожланиш суратини ва ОИВ-инфекциясининг ҳам, туберкулёзнинг ҳам эпидемик жараёни жадаллиги пасайтирилишига ижобий таъсир кўрсатади.

## **SUMMARY**

### **CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF HIV AND**

## **TUBERCULOSIS CO-INFECTIONS**

In clinical manifestations of HIV and tuberculosis co-infections, main syndromes of the illness are asthenovegetative and bronchopulmonary syndromes, lesions of the skin and mucous membranes, lymphadenopathy, hepatomegaly and weight loss. The structure of TB clinical forms and presentations varies significantly depending on incident Mycobacterium tuberculosis or HIV. The severity of tuberculosis largely depends on the form of the disease and HIV stage co-infected with tuberculosis. The timely diagnosis and adequate management of HIV and TB co-infections inhibits the progression of both infections and this has a positive impact on reducing the prevalence of both HIV infection and tuberculosis.

**УДК: 616.988:612.017.11:615.371/372**

### **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ**

**Халилова Г.М., Махмудова Д.И., Рахимов А.Х.,**

**Муллаева Л.Д., Мирзамухамедов Д.М.**

**Республиканский специализированный научно-практический  
медицинский центр педиатрии (РСНПМЦ Педиатрии) МЗ РУз**

Борьба с инфекционными болезнями, составляющими 60 - 70% общей патологии человека, является важнейшей задачей современной медицины. Система мер борьбы и профилактики инфекционных заболеваний многообразна, но ведущее место среди них принадлежит вакцинации. Именно с прививками связаны достигнутые в борьбе с инфекциями успехи, на них строятся и перспективы ликвидации некоторых из них. Иммунопрофилактика получила широкое распространение в мировой медицинской практике. Так, ежегодно в мире вакцинируется около 1,5 млрд. человек, что составляет более 1/3 населения планеты. Принципиально новым этапом в борьбе с инфекционными болезнями явилась принятая Всемирной Организацией Здравоохранения Расширенная, а затем и Глобальная программа иммунизации, в рамках которой разработаны основные положения иммунопрофилактики ряда инфекций,

В настоящее время благодаря наличию высокоэффективных и безопасных вакцин становится реальным искоренение, помимо оспы, ряда инфекционных заболеваний - полиомиелита, кори, столбняка новорожденных, краснухи, эпидемического паротита, гепатита В, желтой лихорадки и гемофильной инфекции типа Б [6,7,8]. С увеличением объема и спектра используемых вакцинных препаратов снижается заболеваемость инфекциями, число осложнений и летальных исходов, вызванных ими, но растет регистрация нежелательных эффектов прививок. Поэтому важным элементом программ вакцинопрофилактики является мониторинг неблагоприятных событий или поствакцинальных осложнений (ПВО). В поствакцинальном периоде возникают не только осложнения, но и разнообразные заболевания, совпавшие с прививкой по времени. Для дифференциального диагноза осложнений и заболеваний поствакцинального периода необходимы объективные клинико-лабораторные критерии, которые необходимы для разработки мер профилактики поствакцинальной патологии. Все вышесказанное

определяет актуальность данного направления, которое достойно более глубокого научного исследования [1,8,13].

В данном направлении существенную роль может играть детальное изучение клинико-лабораторных критериев дифференциального диагноза заболеваний поствакцинального периода для совершенствования методов их профилактики.

Из литературных источников известно, что сочетанное введение вакцин - АКДС и АДС-М с живой полиомиелитной, коревой с паротитной - достоверно снижает частоту поствакцинальных осложнений (с 40,4% до 18,8% и с 25,4% до 7,9% соответственно). Афебрильные судороги встречаются с одинаковой частотой после всех прививок (15,1% при АДС-М, 19,3% - АКДС, 20,4% - коревой, 16,7% - ОПВ), фебрильные - достоверно чаще после коревой (51,0%), чем после АКДС (33,9%). Поэтому судорожный синдром у привитых АКДС не может расцениваться как обусловленное вакциной специфическое поствакцинальное осложнение. Нейромиалгический синдром необходимо включать в мониторинг поствакцинальных осложнений как возможное проявление аллергии на повторное введение адьюванта неживых вакцин, так как он встречается в 90,5% случаев после введения АКДС и АДС-М и в 94,3% при их повторном введении факторами риска развития неврологических осложнений являются неврологическая патология (в 55,2-70,6%) и внутриутробной инфекции (ВУИ) (в 54,2%) в анамнезе, что достоверно чаще, чем при аллергических осложнениях (24,0% и 16,0% соответственно), а для аллергических осложнений - предшествующие проявления аллергии (у 66,0%). Интеркуррентные заболевания составляют 53,5% - 97,6% патологии поствакцинального периода. Фактором риска их развития является ВУИ в анамнезе (у 37,9-60,7%) и вакцинация нездоровых детей (38,7%). Для профилактики интеркуррентных заболеваний поствакцинального периода целесообразно применение иммуностимулирующих препаратов, оказывающие также адьювантное действие на специфическое антителообразование. Показано, что для дифференциального диагноза поствакцинального осложнения должны учитываться анамнестические (поражение нервной системы, ВУИ, аллергические реакции, вакцинация нездорового ребенка), клинические (сроки развития заболевания, длительность симптомов, высота лихорадки) и лабораторные (лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, нейтрофилез, параметры клеточного и гуморального звеньев иммунитета) критерии. Известно, что в выработке адекватного иммунного ответа на вакцинацию задействована вся иммунная система организма с привлечением как клеточных, так и гуморальных звеньев. Эта система обеспечивает генетическую целостность организма в течение всей жизни индивида, сохраняя постоянство внутренней среды на всех уровнях организации. Именно возникновение и развитие иммунной системы обеспечило возможность выживания сложно организованных многоклеточных организмов [7,10,11,12].

Иммунитет – это способность организма освободиться или избавиться от различных болезнетворных микроорганизмов, выделяемых ими продуктов, токсинов, ядов и чужеродных для организма веществ. Он защищает организм от воздействия любого инородного вещества, являющегося антигеном (то есть информационно чужим). Иммунные реакции возникают и на собственные клетки организма, измененные в антигенном отношении. Именно состояние иммунной системы новорожденного ребенка и ее дальнейшее формирование в постнатальный период определяют то, как часто и тяжело будет болеть наш ребенок. Иммунная система является одной из наиболее сложно организованных и тонко настраиваемых и управляемых систем организма. Важнейшее

физиологическое значение иммунной системы состоит в обеспечении иммунологической индивидуальности организма в течение его жизни за счет иммунного распознавания с участием компонентов врожденного и приобретенного иммунитета. Иммунная система тесно взаимодействует с другими системами организма, в первую очередь нервной и эндокринной, оказывая регуляторное влияние на многие жизненно важные функции организма. Иммунитет подразделяют на врожденный (видовой, наследственный) и приобретенный, который формируется в течение жизни организма. Врожденный иммунитет определяет видовую устойчивость к различным возбудителям и наследуется как видовой признак. Приобретенный иммунитет имеет определенные фазы и периоды развития и подразделяется на активно приобретенный (как следствие перенесенного заболевания или вакцинации) и пассивный, который играет огромную роль в период новорожденности, так как обеспечивается трансплацентарной передачей антител от матери плоду. Именно поэтому такое большое значение имеет состояние приобретенного иммунитета матери, а именно то, какие инфекции она перенесла и какой иммунный ответ сформировала [4,9].

Хорошо известно, что дети, переболевшие детскими инфекциями, имеют стойкий пожизненный иммунитет к этим инфекциям. А профилактические мероприятия, проводимые для предотвращения детских инфекций у тех детей, которые не успели переболеть вызывает много вопросов у родителей. Известно также, что часть привитых детей переболевает коклюшем, иногда в тяжелой форме, а прививка аттенуированным (ослабленным) штаммом полиомиелита может вызвать признаки проявления этой инфекции.

Поэтому вопросы, связанные с выработкой адекватного иммунного ответа у лиц с ослабленным иммунным ответом (часто болеющие дети, дети с аллергическим фоном, дети с иммунодефицитными состояниями и т.д.), а также возникновение побочных проявлений после иммунизации продолжают быть актуальными. Так, необходимо четко определять группы вакцинируемых детей. В основном группу риска составляют часто болеющие дети (ЧБД). Критерием позволяющий отнести детей в группу часто болеющих: это 4 и более случаев заболевания на 1-м году жизни, на 2-3 – 6 и более раз, в 4-5 лет – 5 и более раз, старше 5 лет- 4 и более раз. Часто болеющий ребенок – это не диагноз, а состояние нарушенной адаптации, при котором имеется дефицит систем защиты и истощение компенсаторных механизмов. Инфекционный индекс, равный количеству ОРВИ за год, поделенному на возраст ребенка, в группе ЧБД больше 1, а у здоровых детей не превышает 0,2-0,3. Это условная величина, выведенная эмпирически и отражающая этапы роста и развития ребенка, формирования его систем и становление его в социуме (большинство родителей на первом приеме говорят, что до момента помещения в детское учреждение их ребенок болел редко). Частота заболевания у детей также связана с так называемыми «критическими периодами» формирования иммунной системы человека, когда ребенок наименее защищен от инфекций и наиболее уязвим [2,3,5].

Учитывая, своеобразное становления иммунной системы детского организма любая антигенная нагрузка, а также составные компоненты вакцин могут не только вызвать аллергическую реакцию у ребенка, имеющего аллергическую настроенность, но и иметь при вакцинации токсический эффект и привести существенный ущерб здоровью ребенка.

Для того, чтобы избежать этих последствий, необходим индивидуальный подход к вакцинации каждого ребенка с предварительным врачом анализом анамнеза его жизни, беременности его матери, возможных наследственных предрасположенностей, полученных от родителей. Кроме этого, представляется важным оценить состояние его иммунитета и способности развить адекватный ответ на введение вакцины с последующим определением титров защитных антител. Возможно, многим детям потребуется более редкая или отсроченная вакцинация, либо подготовка самого ребенка к вакцинальному процессу.

Все это диктует необходимость изучения данной проблемы с научно-практической позиции и совершенствованию вакцинопрофилактики на современном этапе, что приведет к снижению негативного отношения родителей к проводимой вакцинации в рамках Национального Календаря Прививок Республики Узбекистан.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации//Вакцинация. 2000. - № 6. - С. 3-5.
2. Костина М.П., Медуница Н.В. «Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов» (справочник), Москва, 2004 г.
3. МУ 3.3.1879-04. 3.3. Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Расследование поствакцинальных осложнений. Методические указания. Федеральное законодательство. Текст документа по состоянию на июль 2011 года.
4. Медуницын Н.В., Миронов А.Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации // Вопросы вирусологии. Приложение 1. - 2012. – 51 с.
5. Мониторинг событий поствакцинального периода. / Львова И.И. и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни, 2004, № 5, С. 19-22.
6. Проблема поствакцинальных осложнений/ Федоров А.М., Таточенко В.К., Вундцеттель Н.Н., Озерецковский Н.А. // Медицинский научный и учебно - методический журнал 2.N 25 [апрель 2005 года]- С. 193 - 209
7. Сухинин М.В. Сравнительная оценка моно- и ассоциированных вакцин против кори, эпидемического паротита и краснухи в рамках национального календаря профилактических прививок. Автореферат. Дис., канд.мед.наук. М. - 2003.
8. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика 2000. (справочник). М. - 2000. -С.3.
9. Харит С.М. Новые подходы к повышению эффективности вакцинопрофилактики Усовершенствованные медицинские технологии / Харит С.М., Е.А. Лакоткина, Т.В. Черняева, Е.П. Начарова, Л.М. Лянько, О.Л. Воронина, О.В. Пархаева, С.В. Петленко - СПб , 2006-11с
10. Харит С.М. Вакцинация детей с иммунодефицитными состояниями Новые медицинские технологии /С.М. Харит, Е. А. Лакоткина, Т.В. Черняева, Н.К. Брусов, Л.М. Лянько, О.Л. Воронина, О.В. Парков, М.А. Окунева, Э.Г. Бойко - СПб , 2006 -20с
11. Харит С.М. Дифференциальный диагноз поствакцинальных осложнений / Харит С.М., Лакоткина Е.А, Черняева Т.В., Воронина О.Л., Начарова Е.П. // Трудный пациент - М - 2006 - Т 4, №2 - С 17-22
12. American Academy of Pediatrics: 2000 Red Book: report of the Committee on infectious Diseases. 2000

### **РЕЗЮМЕ**

#### **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ**

**Халилова Г.М., Махмудова Д.И., Рахимов А.Х.,  
Муллаева Л.Д., Мирзамухамедов Д.М.**

С увеличением объема, спектра используемых вакцинных препаратов и снижением заболеваемости детскими инфекциями, улучшается регистрация побочных проявлений после иммунизации. А важным элементом программ вакцинопрофилактики является мониторинг неблагоприятных событий или поствакцинальных осложнений. В поствакцинальном периоде возникают не только осложнения, но и разнообразные заболевания, совпавшие с прививкой по времени. Для дифференциального диагноза осложнений и заболеваний поствакцинального периода необходимы объективные клинико-лабораторные критерии иммунного статуса, которые необходимы для разработки мер профилактики поствакцинальной патологии.

### **ХУЛОСА**

#### **БОЛАЛАРДА ПОСТВАКЦИНАЛ ДАВР КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК АХАМИЯТИ**

**Халилова Г.М., Махмудова Д.И., Рахимов А.Х.,  
Муллаева Л.Д., Мирзамухамедов Д.М.**

Хозирда кулланилаётган вакциналар спектри ва хажмининг ортиб бориши ва болаларда учрайдиган инфекцияларнинг касалликларнинг камайиши билан бир каторда, иммунизациядан кейин учрайдиган ножауя куринишлари кайд этиш ҳам яхшиланмоқда. Вакцинопрофилактика дастурининг муҳим элементи булиб ножауя ҳолатларни ва поствакцинал асоратларни мониторинг қилиш ҳисобланади. Шунингдек поствакцинал даврда нафақат асоратлар юзага келиши, балки эмлаш билан бир вақтда турли бошқа касалликлар ҳам учраши кузатилади. Поствакцинал даврнинг асоратлари ва касалликларини дифференциал ташхислаш учун объектив иммун статусни баҳоловчи клиник-лаборатор мезонлар керакдир, бу эса уз навбатида поствакцинал даврнинг патологияларини профилактик қилиш чора-тадбирларини ишлаб чиқишга ёрдам беради.

### **SUMMARY**

#### **CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL SIGNIFICANCE OF POST-VACCINATION PERIOD DISEASES IN CHILDREN**

**Khalilova G.M., Makhmudova D.I., Rakhimov A.Kh.,  
Mullaeva L.D., Mirzamukhamedov D.M.**

With the increase in the volume of spectrum used in vaccines, and a decrease in the incidence of childhood infections, improved registration of adverse events following immunization. A critical element of vaccination programs is the monitoring of adverse events or post-vaccination complications. The following immunization complications arise not only, but also a variety of diseases coinciding with the vaccination in time. For the differential diagnosis

of diseases and complications of post-vaccination period necessary objective clinical and laboratory criteria of immune status, which are necessary for the development of measures postvaccinal disease prevention.

УДК: 616.36-004:617-089

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А.,

Миррахимова Н.М.

Научно-исследовательский институт Вирусологии МЗ РУз

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, цирроз печени, неинвазивные методы, эластография.

**Актуальность.** Точная оценка выраженности фиброза печени у больных хроническими гепатитами необходима не только для прогноза болезни, но и для определения времени начала лечения. Наличие тяжелого фиброза является показанием для начала противовирусной терапии. У пациентов с ЦП высока вероятность развития осложнений, связанных с печеночной недостаточностью, портальной гипертензией, с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, с осложнением асцита и с гепаторенальным синдромом. Поэтому оценка состояния фиброза печени у больных с хроническими гепатитами является важной проблемой.

На сегодняшний день биопсия печени считается золотым стандартом для оценки выраженности фиброза печени. Однако не всегда можно использовать этот инвазивный, с высоким риском осложнений метод. Недостатки гистологического метода оценки выраженности фиброза послужили поводом для разработки и внедрения в клиническую практику неинвазивных методов диагностики для определения стадии заболевания. Ранее выявление и уточнение стадии фиброза печени позволят своевременно назначать терапию, направленную на уменьшение темпов его прогрессирования и не допустить развития ЦП [3, 5].

Внедрение в практику неинвазивных методов диагностики фиброза печени позволяет значительно сократить количество пациентов, нуждающихся в проведении пункционной биопсии печени, существенно снизить временные и материальные затраты на обследование [2, 7, 8, 11].

Хроническая НВВи инфекция может протекать бессимптомно в течение многих лет до возникновения цирроза и часто уже декомпенсированой стадии. Особенные трудности ввиду скудной клинической картины представляет определение степени поражения печени, а именно характера морфологических изменений. [4,10,12].

Данные официальной статистики по числу случаев развития ЦП в исходе вирусных гепатитов отсутствуют, равно как и по смертности по причине этих заболеваний. Для оценки распространенности ЦП среди больных гепатитом В и гепатитом Д использовались показатели эластометрии печени. При проведении крупных эпидемиологических исследований обнаруживается высокая частота впервые выявленного фиброза печени [6, 9].

Оценка выраженности фиброза печени, возможность прогнозирования развития осложнений данным методом представляет удобный и точный инструмент, заслуживающий широкого внедрения в практическое здравоохранение [1, 7, 11].

**Цель исследования:** Оценка распространенности фиброза и ЦП у больных с хроническими вирусными гепатитами по данным ультразвуковой электрографии печени.

**Материал и методы исследования.** Исследование проводилось на базе НИИ вирусологии МЗ РУз. Для решения поставленной цели был использован комплекс методов исследования: серологические, молекулярно-биологические (ПЦР HBV ДНК, ПЦР HDV РНК), инструментальные (ультразвуковое исследование, эластография печени). Степень фиброза оценивали с помощью аппарата FibroScan 502 S01462 производства Франции.

Проведен анализ распространенности фиброза и ЦП на группах пациентов с хроническими вирусными гепатитами из 1880 человек за 2015 год в возрасте от 15 до 75 лет.

Эластографию печени проводили в 7-10 зонах. Датчик устанавливали в 6-м межреберье по правой передней подмышечной линии (проекция VII сегмента), в 5-м межреберье по правой среднеключичной линии (проекция VIII сегмента), в 9-10-м межреберьях по правой среднеключичной линии (проекция VI сегмента), по среднегрудной линии в эпигастральной области (проекция II, III сегментов), в 8-м и 7-м межреберьях по правой среднеключичной линии (проекция V сегмента), в 5-м межреберье по правой парастеральной линии (проекция IV сегмента).

**Результаты исследования.** Проведенные исследования позволили установить структуру клинических форм вирусных гепатитов среди пациентов, принимавших участие в исследовании, больных ХГС было 947 (50,37%), ХВГВ - 524 (27,87%), ХВГВ+Д- 375 (19,94%), ХВГВ+С - 34 (1,80%).

При проведении эластографии печени по стандартной методике установлено: Фиброз первой степени (F1) встречался у 483 (25,69%) пациентов, фиброз второй степени (F2) - у 511 (27,18%), фиброз третьей степени (F3) - у 293 (15,58%), четвертой степени (F4) определен у 295 (15,69%), ЦП – у 299 (15,9%) обследуемых. То есть, из общего количества больных хроническими гепатитами 299 (15,90%) имели сформировавшийся цирроз печени. В стадии перехода в ЦП были пациенты с F4 степени 295 (15,69%).

Нами были прослежены различные степени фибротического поражения печени у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от этиологии заболевания. Больных с ХГС было 947 (50,37%). F1 определялся у 279 (29,5%), F2 - у 221 (23,33%), F3- у 112 (11,82%), F4- у 142 (14,99%) больных вирусным гепатитом В. У 193 (20,38%) человек выявлен цирроз печени.

Хронический вирусный гепатит В диагностирован у 524 пациентов: F1 определялся у 151 (28,81%), F2- у 176 (33,58%), F3- у 90 (17,17%), F4 определен у 55 (10,49%) больных вирусным гепатитом В. У 52 (9,92%) человек отмечался цирроз печени.

Из 379 больных с хроническим микст гепатитом В+Д определен F1 у 49 (13,06%), F2 - у 97 (25,86%), F3 - у 85 (22,66%) и F4- у 94 (25,06%) больных. У 50 (13,33%) выявлен цирроз печени.

Из 34 обследованных лиц с хроническим микст гепатитом В+С фиброз F1 отмечен у 4 (11,76%), F2 - 11 (50%), F3 - 5 (14,70%) и фиброз F4 установлен у 1 (2,94%) из обратившихся с хроническим вирусным гепатитом В+С, у 4 (11,76%) диагностирован ЦП.

**Обсуждение полученных результатов.** Для разработки эффективных мер по борьбе с вирусными гепатитами и профилактики ЦП необходимо оценить их бремя, а также долю лиц, нуждающихся в особом пристальном внимании, а так же выделить больных, нуждающихся в обязательной противовирусной терапии для предотвращения у них неблагоприятных исходов болезни.

Для получения полного объема необходимых сведений о больных хроническими вирусными гепатитами необходимо определять степени фиброза. Учитывая то, что пункционная биопсия печени не всегда доступна и сопровождается травматизацией больных нами использованы данные эластографии печени на аппарате «ФиброСкан».

Эластография печени проведена у 1880 больных ХВГ. В результате проведенных исследований фиброз четвертой степени определен у 15,7%, ЦП - 15,9% обследованных лиц. Очень часто больные не знали о своем заболевании.

Чаще всего (20,4%) ЦП отмечался у больных гепатитом С, что объясняется тем, что HCV инфекция протекает с минимальными клиническими признаками и до времени формирования цирроза печени больные свое состояние недооценивали. В группе больных хроническим гепатитом В+Д (13,33%), частота ЦП объясняется тем, что HBV+HDV инфекция приводит к ЦП за более короткий промежуток времени.

В дальнейшем диагноз был подтвержден лабораторными тестами. У больных наблюдались изменения общего анализа крови, повышение ферментов: АлАТ, АсАТ, ГГТП, билирубина в крови, снижение альбумина и т.д. Данные УЗИ в 91,0% случаев подтверждали диагноз ЦП. В 9% случаев было расхождение показателей УЗИ и эластографии печени. Таких пациентов необходимо своевременно идентифицировать, так как за счет них можно ожидать значительное увеличение количества ЦП, в том числе декомпенсированного, летальных исходов, а также прямых показаний для трансплантации печени.

Таким образом, среди больных с хроническими вирусными гепатитами происходит частая трансформация в ЦП, который трудно диагностировать из-за скудности клинической симптоматики.

#### **Вывод:**

1. Часто происходит недооценка состояния пациента в плане истинного распространения ЦП.
2. Для выявления ЦП необходимо проводить скрининговые исследования больных хроническими вирусными гепатитами.
3. Определение степени фиброза печени и ЦП необходимо проводить с использованием УЗИ, непрямои эластографии печени и лабораторного обследования больных.
4. Проведение данных исследований позволяет оценить тяжесть фиброза печени, прогнозировать возможность ЦП и выявить сформировавшийся ЦП.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2007.- №6. - С. 4-9.
2. Ивашкин В.Т., Воликовский Л.Я., Тесаева Е.В. и др. Первый российский опыт

- неинвазивной диагностики фиброза печени с помощью аппарата "ФиброСкан". // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2006.- №4. - С. 65-69.
3. Вялов С.С. Изменение спектра иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени // Кардиосоматика. 2011. -Т. 2.- № 3. - С. 67–73.
4. Вялов С.С. Использование скрининговых методов для выявления стеатогепатоза // Тезисы XVII конгресс «Гепатология сегодня». - Москва, 2012. - С. 40.
5. Вялов С.С. Алгоритмы диагностики. Практическое руководство. 3-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 128 с.
6. Вялов С.С. Лекарственные поражения печени и особенности гепатотоксичности в клинике кожных болезней // Consilium Medicum. Дерматология. 2012.- № 1.- С. 16–22.
7. Лемешко З.А. Лучевая диагностика в гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –Москва, 2011. -№1.- С. 79-84.
8. Маевская М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2006. -№2. - С. 25-39.
9. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Биопсия и морфологическое исследование в диагностике хронических заболеваний печени неуточненной этиологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Москва, 2007. - Т. 17.- № 1. С. 90.
10. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ондос Ш.А., Ивашкин В.Т. «Фибро–Макс» — комплекс неинвазивных тестов для диагностики хронических диффузных заболеваний печени // Гепатологический форум. 2008.- № 3.- С. 22–27.
11. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996-2005 гг.): распространенность и исходы.//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-Москва, 2007. -№2. - С. 19-27.
12. White I.R., Patel K., Symonds W.T. Serum proteomic analysis focused on fibrosis in patients with hepatitis C virus infection // Journal of Translational Medicine. -2007.- № 5. - P. 33.

## РЕФЕРАТ

### СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Представлены результаты оценки распространенности фиброза и цирроза печени, прослежены различные степени фибротического поражения печени у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от этиологии заболевания. Выявлено, что происходит недооценка состояния пациента в плане истинного распространения цирроза печени. Проведение данных исследований позволяет оценить тяжесть фиброза печени, прогнозировать возможность цирроза печени и выявить сформировавшийся цирроз печени.

## ХУЛОСА

### ЖИГАР ФИБРОЗИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТАШХИЗ УСУЛЛАРИ

Жигарнинг турли фибротик шикастланиш даражаси кузатилиб беморларда сурункали вирусли гепатитларнинг касаллик этиологиясига кура, жигар циррози ва фиброзининг таркалиши буйича баҳо натижалари такдим этилади. Аникланишича, беморда жигар циррозининг хақикий таркалишига етарли даражада баҳо берилмаган. Ушбу изланишларни олиббориш жигар фиброзини баҳолашда, жигар циррозининг булишини олдиндан айта олиш ва вужудга келган жигар циррозини аниклашдир.

## SUMMARY

### MODERN DIAGNOSTIC METHODS OF LIVER FIBROSIS

The results of the evaluation of the prevalence of fibrosis and cirrhosis of the liver, different degrees of fibrotic liver damage in patients with chronic viral hepatitis according to the etiology of the disease were presented. It was revealed that there is an underestimation of the patient's condition in terms of the true prevalence of cirrhosis. Conducting these studies allow to evaluate the severity of liver fibrosis, the ability to predict and identify cirrhosis formed cirrhosis.

**ПРОЧИЕ:**

**УДК: 616.37-002,1:613.6-08**

### **ИЗМЕНЕНИЕ ВНЕШНЕЙ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ПЕСТИЦИДОВ**

**Аскарьянц В.П., Мирхаётов М.М.**

**Ташкентский педиатрический медицинский институт**

**Ключевые слова:** хлорорганические соединения, гексахлорциклогексан, поджелудочная железа, панкреатические ферменты.

Поскольку ядохимикаты являются биологически активными веществами, они не безразличны для человека и животных.

Проблема безопасного применения пестицидов вышла за рамки узкогигиенической проблемы и приобрела международный характер. Актуальны не только необходимость изыскания новых средств защиты растений от вредителей, но и разработка мероприятий по охране здоровья людей от возможного вредного их воздействия и эффективный контроль за их производством и применением [2].

Успешное решение этой проблемы предусматривает всестороннее и глубокое изучение влияния пестицидов на функции различных органов человека и животных.

Одним из основных путей поступления ядохимикатов в организм является желудочно-кишечный тракт, и у людей, длительно работающих в контакте с пестицидами, отмечаются нарушения в деятельности органов пищеварения. Однако в литературе нет исчерпывающих данных об изменении функций органов пищеварения, особенно тонкой кишки и поджелудочной железы, при воздействии на организм пестицидов [4].

**Цель исследования:** Целью наших исследований явилось изучение влияния гексахлорциклогексана на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы.

**Материалы и методы:** Эксперименты проводились на беспородных белых крысах. О функциональном состоянии поджелудочной железы судили по активности основных панкреатических ферментов: липазы по Г.К.Шлыгину и соавт., амилазы по Смит-Рою в

модификации А.М.Уголева, и протеаз по методу Гросса в содержимом кишечника и в гомогенате железа.

Животных (300) разделили на 5 групп, одна из которых служила контролем, а крысам II, III, IV, V групп вводили масляный раствор гексахлорциклогексана (ГХЦГ) внутривентрикулярно в дозах  $\frac{1}{3}$ ,  $\frac{1}{5}$ ,  $\frac{1}{20}$ ,  $\frac{1}{50}$  ЛД<sub>50</sub> соответственно (ЛД<sub>50</sub>=177,0 мг/кг).

Первая доза вводилась однократно, остальные ежедневно до конца исследования. Контрольные крысы получали эквивалентное количество масла.

**Результаты исследований:** Через 6 часов после однократного введения препарата отмечалось снижение активности основных панкреатических ферментов в содержимом тонкой кишки крыс. Активность амилазы, липазы и протеаз была соответственно на 72, 42 и 35% ниже, чем у контрольных. Эти изменения можно рассматривать как результат угнетения ферментовыделительной функции поджелудочной железы. В то же время наблюдалась тенденция угнетения активности липазы и амилазы в гомогенатах органа. Причём, как и в химусе, в большей степени снижалась амилазная активность.

Следовательно, несмотря на уменьшение секреции основных панкреатических ферментов в первые часы после введения крысам ГХЦГ, их активность в железе угнетается, что можно расценивать как свидетельство снижения интенсивности образования ферментов в ацинарных клетках [1].

Через 24 часа после введения препарата активность липазы, протеаз и амилазы в кишечном содержимом продолжала оставаться достоверно сниженной. В гомогенатах поджелудочной железы подопытных и контрольных животных активность этих ферментов была практически одинаковой [4] (табл.1).

**Таблица 1.**

**Изменение активности ферментов в содержимом тонкой кишки и гомогенате поджелудочной железы после однократного введения ГХЦГ в дозе  $\frac{1}{3}$  ЛД<sub>50</sub>**

Время исследования	Ферменты					
	липаза		протеазы		амилаза	
	химус (ед)	гомогенат (ед/г)	химус (ед)	гомогенат (ед/г)	химус (мг/мин)	гомогенат (мг/г/мин)
Через 6 ч	<u>830±100*</u>	<u>15760±2140</u>	<u>2500±320</u>	<u>11930±1110</u>	<u>3080±470*</u>	<u>91500±12610</u>
	480±90	<u>14000±2040</u>	<u>1650±280</u>	12860±1190	880±180	62850±7460
Через 24 ч	<u>950±80*</u>	<u>30900±1330</u>	<u>2110±230*</u>	<u>23430±1110</u>	<u>2150±200*</u>	<u>34270±1080</u>
	440±50	27860±2100	1170±140	21320±1500	830±120	33720±1350

**Примечание.** В этой и последующих таблицах в числителе приведены данные об активности ферментов у контрольных животных, а в знаменателе – у подопытных. Знаком \* обозначены величины, различия между которыми статистически достоверны.

Таким образом, загрузка животных относительно большой дозой ГХЦГ вызывает угнетение секреции основных панкреатических ферментов и некоторое снижение интенсивности синтеза в поджелудочной железе.

Множественное введение крысам ГХЦГ в дозе  $\frac{1}{5}$  ЛД<sub>50</sub> в течение 20 дней вызывало увеличение активности протеаз в химусе (табл.2).

К пятому дню суммарная активность этих ферментов у подопытных животных была в 2 раза выше, чем у контрольных. К десятому дню она несколько снижалась, но оставалась

значительно выше, чем у контрольных животных. К концу наблюдений (на 20-й день введения препарата) протеолитическая активность химуса у подопытных и контрольных животных была практически одинаковой [5].

**Таблица 2.**

**Изменение активности ферментов в содержимом тонкой кишки крыс после введения ГХЦГ в дозе 1/5 ЛД<sub>50</sub>**

Ферменты	Срок введения препарата (сутки)				
	1-е	3-и	5-е	10-е	20-е
Липаза (ед)	<u>350±70</u>	<u>460±40*</u>	<u>610±80</u>	<u>540±50</u>	<u>470±110*</u>
	270±30	290±30	680±60	640±100	860±180
Протеазы (ед)	<u>1950±380</u>	<u>2270±270</u>	<u>1390±270*</u>	<u>1650±170*</u>	<u>2300±260</u>
	3090±380	3360±630	2920±280	2960±460	1880±430
Амилаза (мг/мин)	<u>1150±160</u>	<u>1550±120*</u>	<u>1210±100*</u>	<u>830±130</u>	<u>2380±450*</u>
	950±150	820±70	750±80	700±110	3900±740

Изменения активности липаза и амилазы при введении ГХЦГ в дозе 1/5 ЛД<sub>50</sub> были во много сходны между собой и противоположны сдвигам протеолитической активности. На второй день введения ГХЦГ наблюдалась тенденция снижения активности этих ферментов. Степень угнетения липолитической и амилаолитической активности на 3-й день уже была достоверной. В дальнейшем наблюдалось повышение активности этих ферментов, и к пятому дню исследований липолитическая, а к десятому дню – амилаолитическая активность возросла до уровня, характерного для контрольных крыс. Рост активности этих ферментов продолжался до конца экспериментов, и к двадцатому дню активность липазы была на 84%, а амилазы на 64% выше контроля.

Активность ферментов в гомогенате железы крыс, получавших ГХЦГ в дозе 1/5 ЛД<sub>50</sub>, в начале эксперимента снижалась (табл.3).

**Таблица 3.**

**Изменение активности ферментов в гомогенате поджелудочной железы крыс после введения ГХЦГ в дозе 1/5 ЛД<sub>50</sub>**

Ферменты	Срок введения препарата (сутки)				
	1-е	3-и	5-е	10-е	20-е
Липаза (ед)	<u>20140±2370*</u>	<u>9560±1400</u>	<u>18270±2440</u>	<u>18440±700</u>	<u>8110±630</u>
	6510±1330	10110±850	17260±3070	21090±2660	8800±720
Протеазы (ед)	<u>38410±5770</u>	<u>26710±3740</u>	<u>10320±810</u>	<u>13280±1050</u>	<u>7520±1170*</u>
	24450±3280	22340±1469	10970±2470	12070±1580	14590±2020
Амилаза (мг/мин)	<u>7800±7100*</u>	<u>70000±520*</u>	<u>16700±2730</u>	<u>17700±1370</u>	<u>31990±2270*</u>
	25000±830	26000±2400	12550±2440	16050±2150	49640±2780

Амилолитическая активность на третий день введения препарата у подопытных животных снизилась в 3 раза по сравнению с контрольными. Примерно на этом уровне она оставалась у крыс, получавших ГХЦГ в течение 3 дней. На 5-10-й дни активность амилазы в ткани поджелудочной железы возрастала и уже не отличалась от таковой у контрольных животных, а к 29-му дню была достоверно выше, чем у крыс, не получавших препарат.

Липолитическая активность снижалась только через 24 часа после введения ядохимикатов, затем восстанавливалась и до конца исследований не отличалась от контроля.

В первый день введения ГХЦГ отмечалась тенденция снижения протеолитической активности ткани железы, на 3-й, 5-й и 10-й дни эта активность существенно не менялась, а к 20-му дню возрастала примерно в 2 раза по сравнению с контролем.

Некоторые изменения показателей внешнесекреторной функции поджелудочной железы можно отметить и при длительном введении ГХЦГ в дозе  $1/20$  ЛД<sub>50</sub>. На 15-й день опыта достоверно снижалась липолитическая активность химуса; протеолитическая и амилолитическая активности не изменялись (табл.4).

**Таблица 4.**

**Изменение активности ферментов в содержимом тонкой кишки крыс  
после введения ГХЦГ в дозе  $1/20$  ЛД<sub>50</sub>**

Ферменты	Срок введения препарата (сутки)				
	15-е	30-и	60-е	120-е	180-е
Липаза (ед)	<u>1320±240*</u>	<u>1370±130</u>	<u>430±60</u>	<u>240±20</u>	<u>710±160</u>
	760±80	1830±200	730±100	290±20	760±140
Протеазы (ед)	<u>2990±550</u>	<u>4120±700</u>	<u>5790±960</u>	<u>1260±120</u>	<u>2670±900</u>
	2710±340	4090±790	3710±280	1980±170	2900±320
Амилаза (мг/мин)	<u>1280±250</u>	<u>1230±280</u>	<u>4400±800</u>	<u>810±50</u>	<u>1730±390</u>
	1310±160	1610±270	4680±530	1390±40	1750±200

В дальнейшем активность липазы повышалась и к 60-му дню на 67% превышала контрольный уровень. К третьему и четвертому месяцам активность этого фермента в химусе подопытных и контрольных животных становилась одинаковой. Активность протеаз имела тенденцию к снижению в конце второго месяца и к повышению в конце четвертого. На четвертом месяце отмечалась тенденция к повышению амилолитической активности. К концу же исследований (на 180-й день) активность всех трёх ферментов в химусе была на контрольном уровне.

У подопытных животных, использованных в этой серии экспериментов, в течение первого месяца признаки угнетения ферментообразовательной функции поджелудочной железы. В частности, на 15-й день введения ГХЦГ в дозе  $1/20$  ЛД<sub>50</sub> достоверно угнеталась липолитическая активность ткани железы, а протеолитическая активность проявляла явную тенденцию к снижению на 15-й и 30-й дни (табл.5).

Амилолитическая активность до конца четвертого месяца не изменялась, затем резко возрастала и на 180-й день в 2 раза превышала контрольный уровень. К концу экспериментов заметно повышались также липолитическая и протеолитическая активности, которые в более ранние сроки не изменялись.

Таблица 5.

**Изменение активности ферментов в гомогенате поджелудочной железы крыс после введения ГХЦГ в дозе 1/20 ЛД<sub>50</sub>**

Ферменты	Срок введения препарата (сутки)				
	15-е	30-и	60-е	120-е	180-е
Липаза (ед)	<u>47690±8240*</u>	<u>28260±4500</u>	<u>19800±3690</u>	<u>7830±590</u>	<u>23920±4590*</u>
	27560±5170	38870±6010	22500±1410	10430±670	51110±4350
Протеазы (ед)	<u>24320±4310</u>	<u>29440±4170</u>	<u>19680±2780</u>	<u>17940±1700*</u>	<u>8880±1290*</u>
	16450±2730	19900±4010	19850±1700	26950±2500	21710±3150
Амилаза (мг/мин)	<u>16910±4060</u>	<u>21840±2510</u>	<u>59700±6110</u>	<u>67650±5180</u>	<u>18550±2890*</u>
	22020±3800	24150±3470	69710±6670	74550±2040	23350±4340

Самая малая из применявшихся нами доз ядохимиката ( $1/50$  ЛД<sub>50</sub>) вызывала наименьшие изменения в деятельности поджелудочной железы при длительном введении. В первый месяц отмечалась определенная тенденция к снижению липолитической и протеолитической активности в химусе и ткани железы, амилолитическая, напротив, возрастала (табл.6).

Таблица 6.

**Изменение активности ферментов в содержимом тонкой кишки крыс после введения ГХЦГ в дозе 1/50 ЛД<sub>50</sub>**

Ферменты	Срок введения препарата (сутки)				
	15-е	30-и	60-е	120-е	180-е
Липаза (ед)	<u>1470±210</u>	<u>230±50</u>	<u>610±80</u>	<u>1450±60</u>	<u>950±140</u>
	1450±120	180±20	730±130	1850±140	1300±90
Протеазы (ед)	<u>2030±250</u>	<u>2720±850</u>	<u>2080±200</u>	<u>2250±610</u>	<u>2280±400*</u>
	2810±410	1870±270	2160±320	2890±580	3570±720
Амилаза (мг/мин)	<u>1370±240</u>	<u>800±120</u>	<u>870±170</u>	<u>2280±670</u>	<u>1980±260</u>
	1740±410	850±50	1050±170	2600±420	2020±220

В последующем достоверных различий в активности ферментов химуса и гомогената поджелудочной железы у подопытных и контрольных животных не было, но прослеживалась тенденция к возрастанию активности ферментов при действии малой дозы ядохимиката.

**Выводы:**

1. Уменьшение секреции амилазы и липаза в первые дни эксперимента обусловлено снижением интенсивности их синтеза в ацинарных клетках;
2. Длительное применение ГХЦГ в дозе  $1/20$  ЛД<sub>50</sub> вначале вызывает угнетение синтеза и секреции панкреатических ферментов, а к концу исследований заметно повышается интенсивность ферментообразовательных процессов;

3. ГХЦГ вызывает заметные сдвиги внешнесекреторной функции поджелудочной железы, направленность и глубина которых зависит от дозы препарата и длительности его введения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Каримов К.Х., Иноятов Ф.Ш., Иноятова Ю.А. «Фармакодинамика гексенола при интоксикации ксенобиотиками». 2012 г.
2. Карамушкина С.В. «Внешнесекреторная функция поджелудочной железы». 2002 г.
3. Ackermann H. *Ubergangphosphoorganischer insecticide in der Embrio-Bildung der PO-Derivate und Auslosungtoxischer Symptome.* Tagungsber. Akad. Landwirtschaft-Swiss., Gem. 2004, №126, 23-29.
4. Kay K. *Toxicology of pesticides: recent advances.* Environ. Res., 2003, V., №2, 202-243.
5. Уголев А.М., Тимофеева Н.М. Определение пептидазной активности. В кн. Исследование пищеварительного аппарата у человека. Л.: изд-во «Наука», 1969; 178-181.
6. Liphin M. *Cell proliferation in the gastrointestinal tract of man.* Fed. Proc. 1995; 1(24)1: 10-15.

#### ХУЛОСА

#### КАЛАМУШЛАРДА ПЕСТИЦИДЛАРНИ МЕЪДА ОСТИ БЕЗИНИНГ СЕКРЕТОР ФАОЛИЯТИГА ТАЪСИРИ

Зотсиз оқ каламушларда гексахлорциклогексан таъсирида меъда ости безининг ташки секретор фаолиятини ўзгариши ўрганилди.

Тадқиқот натижаларига кўра тажрибаларнинг дастлабки кунлари амилаза ва липаза ажралишининг камайиши ацинар хужайраларда улар синтезининг камайишига боғлиқ. ГХЦГ узоқ вақт мобайнида  $1/20$  ЛД<sub>50</sub> дозада қўлланилганда дастлаб панкреатик ферменлар синтези ва ажралишини сусайтиради, тадқиқотлар сўнгида эса фермент ҳосил бўлиш жараёнлари фаоллашади.

#### SUMMARY

#### PESTICIDES EFFECT ON EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION OF RATS

It was researched changes in exocrine pancreatic function under the impact of hexachlorocyclohexane (HCH) on outbred white rats.

The results allow concluding that decrease in secretion of amylase and lipase in the first days of the experiment due to a decrease in the intensity of their synthesis in the acinar cells. Prolonged use of HCH in a dose  $1/20$  LD<sub>50</sub> initially causes inhibition of synthesis and secretion of pancreatic enzymes, and by the end of the study significantly increases the intensity enzyme former processes.

# ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ *Специальный выпуск. Часть 1.*

2017

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*

*«Узфармсаноат» АК, 100084, г. Ташкент, ул. Бодомзор Йўли, 1А.*  
*Тел.:(8371) 234-83-96, (99894) 655-22-32, (99890) 374-85-74*  
*[www.uzpharm.uz](http://www.uzpharm.uz). Эл.почта: [immunitet2015@mail.ru](mailto:immunitet2015@mail.ru)*

*Отпечатано в типографии ООО «SIGMA PRINT»*  
*Договор №35 от 4 апреля 2017 г.*