

# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 14  
2014 № 2

ISSN 1608-4101



# Фортелизин®

Опережая время,  
сохраняем жизнь



**Инновационная молекула**  
Новые возможности тромболитической  
терапии на догоспитальном этапе:

- удобное болюсное введение
- эффективный тромболизис
- минимальный риск кровотечений

Регистрационный номер: ЛП-001941 от 18.12.2012 г. Наименование и адрес производителя: ООО «СупраГен»,  
119270, г. Москва, Лужнецкая наб., д. 6, стр. 1, тел./факс (495) 287-98-07, [www.fortelyzin.ru](http://www.fortelyzin.ru), e-mail: [info@supergene.ru](mailto:info@supergene.ru)

  
Супраген®

# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 2**

**ТОМ 14**

**2014**

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук  
Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН  
Балтийский медицинский образовательный центр**

**Главный редактор:**  
академик РАН *Г. А. Софронов*

**Заместитель главного редактора:**  
академик РАН *Н. А. Беляков*

**Ответственный секретарь:**  
доктор биологических наук *А. В. Дмитриев*



**Адрес:** 197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., д. 71,  
Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук,  
Редколлегия журнала «Медицинский академический журнал»  
Тел.: (812) 407-83-43; факс: (812) 407-83-37

e-mail: [medicalacademicjournal@gmail.com](mailto:medicalacademicjournal@gmail.com); [infekcijaids@gmail.com](mailto:infekcijaids@gmail.com)

Журнал зарегистрирован Территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области  
Министерства РФ по делам печати, телевидения и средств массовой коммуникации.  
Свидетельство о регистрации ПИ № 2-4952 от 17.01.2001 г.

#### **Редакционная коллегия:**

**Э. К. Айламазян** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**С. Ф. Багненко** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**В. Б. Васильев** — профессор, Санкт-Петербург  
**В. Р. Вебер** — член-корреспондент РАН, Великий Новгород  
**И. П. Дуданов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**С. А. Кетлинский** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Ю. В. Лобзин** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**В. И. Мазуров** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**Н. А. Майстренко** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**А. О. Марьяндышев** — член-корреспондент РАН, Архангельск  
**А. С. Симбирцев** — профессор, Санкт-Петербург  
**А. Г. Софронов** — профессор, Санкт-Петербург  
**А. Н. Суворов** — профессор, Санкт-Петербург  
**А. А. Тотолян** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**Т. Н. Трофимова** — профессор, Санкт-Петербург

#### **Редакционный совет:**

**А. Г. Баиндурашвили** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**В. С. Баранов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Б. В. Гайдар** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**А. М. Гранов** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**А. Я. Гриненко** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**А. Б. Жебрун** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**О. И. Киселев** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**Е. А. Корнева** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**С. В. Лобзин** — профессор, Санкт-Петербург  
**В. А. Медик** — член-корреспондент РАН, Великий Новгород  
**М. М. Одинак** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Л. В. Поташов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Н. С. Сапронов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**А. А. Скоромец** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**П. И. Сидоров** — академик РАН, Архангельск  
**С. А. Симбирцев** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Р. М. Тихилов** — профессор, Санкт-Петербург  
**П. Д. Шабанов** — профессор, Санкт-Петербург  
**А. В. Шабров** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**Е. В. Шляхто** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**В. Х. Хавинсон** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Н. А. Яицкий** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**Ю. К. Янов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург

---

# MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

**№ 2**

**Vol. 14**

**2014**

---

THE OFFICIAL PUBLICATION OF THE NORTHWEST BRANCH OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

**North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences  
Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy  
of Medical Sciences  
Baltic Medical Educational Center**

**Editor in Chief:**

*G. A. Sofronov*

Full Member of the Russian Academy of Sciences

**Deputy Editor in Chief:**

*N. A. Belyakov*

Full Member of the Russian Academy of Sciences

**Executive Secretary:**

*A. V. Dmitriev*

Doctor of Biological Sciences



**Address:** 197022, St. Petersburg, Kamennooostrovskiy, 71,  
North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,  
Editorial board «Medical academic journal»  
Tel.: (812) 407-83-43; fax: (812) 407-83-37

e-mail: [medicalacademicjournal@gmail.com](mailto:medicalacademicjournal@gmail.com); [infeklcijaids@gmail.com](mailto:infeklcijaids@gmail.com)

### **Editorial Board**

- E. K. Ailamazian**, full member of the Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Petersburg  
**S. F. Bagnenko**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**I. P. Dudanov**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**S. A. Ketlinskiy**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**Yu. V. Lobzin**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**V. I. Mazurov**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**N. A. Maistrenko**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**A. O. Maryandyshev**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**A. S. Simbirtsev**, professor, Saint-Petersburg  
**A. G. Sofronov**, professor, Saint-Petersburg  
**A. N. Suvorov**, professor, Saint-Petersburg  
**A. A. Totolyan**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**T. N. Trofimova**, professor, Saint-Petersburg  
**V. B. Vasiliev**, professor, Saint-Petersburg  
**V. R. Veber**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Velikiy Novgorod

### **Editorial Council**

- A. G. Baidurashvili** — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**V. S. Baranov**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**B. V. Gaidar**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**A. M. Granov**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**A. Ya. Grinenko**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**A. B. Zhebrun**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**O. I. Kiselev**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**Ye. A. Korneva**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**S. V. Lobzin**, professor, Saint-Petersburg  
**V. A. Medic**, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Velikiy Novgorod  
**M. M. Odinak**, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Petersburg  
**L. V. Potashov**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**N. S. Sapronov**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**A. A. Skoromets**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**P. I. Sidorov**, full member of the Russian Academy of Sciences, Архангельск  
**S. A. Simbirtsev**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**R. M. Tikhilov**, professor, Saint-Petersburg  
**P. D. Shabanov**, professor, Saint-Petersburg  
**A. V. Shabrov**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**Ye. V. Shlyakhto**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**V. H. Khavinson**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**N. A. Yaitsky**, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg  
**Yu. K. Yanov**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

## СОДЕРЖАНИЕ

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- ПОЧЕТНЫЙ ДИРЕКТОР ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ  
И. П. ПАВЛОВ — 100 ЛЕТ ПРИСВОЕНИЯ ЗВАНИЯ .....7  
*Ю. П. Голиков, В.М. Сысуев*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ  
В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО И ВТОРИЧНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ИЗМЕНЕНИЙ .....13  
*А. С. Грищенко, О. А. Сигина, И. С. Железняк, И. М. Кузнецов, Г. Е. Труфанов*
- ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ  
АДРЕНЕРГИЧЕСКОМ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКОМ ВАРИАНТАХ  
ОСТРОГО СТРЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ .....22  
*В. Р. Вебер, Ю. В. Лобзин, М. П. Рубанова,  
П. М. Губская, С. В. Жмайлова, В. Е. Карев, Е. Е. Румянцев, И. А. Атаев, М. Е. Евсеев*
- КРАТКОСРОЧНОЕ ВЛИЯНИЕ КОЛЛОИДНОГО СЕРЕБРА НА ФУНКЦИЮ  
НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА IN VIVO .....28  
*И. Г. Бондаренко, М. Пунивалу, А. К. Эсламиниа*
- ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ДЛЯ  
ОКРАСКИ ЯДЕР КЛЕТОК В ФИКСИРОВАННОМ БИОЛОГИЧЕСКОМ  
МАТЕРИАЛЕ .....34  
*М. А. Сырцова, Е. А. Колос, В. А. Снегова, В. В. Гусельникова*
- ВОБЭНЗИМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА .....40  
*Н. В. Шепилева, В. П. Малый, П. В. Нартов, Ю.И.Стернин*
- ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**
- РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ  
В СТАЦИОНАРЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ .....48  
*Н. А. Беляков, С. Ф. Багненко, П. А. Дубикайтис,  
Р. Р. Алимов, Т. Н. Виноградова*
- РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ:  
ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ И ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ .....55  
*Г. С. Баласанянц*
- ЮБИЛЕЙ** .....60
- ХРОНИКА** .....62

## CONTENTS

### HISTORY MEDICINE

#### HONORARY DIRECTOR OF THE INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE

I. P. PAVLOV — 100-YEARS AWARDING THE TITLE .....7

*Yu. P. Golikov, V. M. Sysuev*

### ORIGINAL RESEARCH

#### COMPUTED TOMOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING

IN THE DIAGNOSIS OF LUNG CANCER AND PARACANCEROUS  
CHANGES IN THE THORACIC CAVITY .....13

*A. S. Grishchenkov, O. A. Sigina, I. S. Zheleznyak, I. M. Kuznetsov, G. E. Trufanov*

#### PECULIARITIES OF MYOCARDIUM REMODELING UNDER ADRENERGIC

AND CHOLINERGIC TYPES OF ACUTE STRESS IN EXPERIMENT .....22

*V. R. Veber, J. V. Lobzin, M. P. Rubanova, P. M. Gubskaya, S. V. Zhmailova, V. E. Karev,  
Y. E. Rumyantsev, I. A. Ataev, M. E. Ievseiev*

#### SHORT-TERM EFFECTS OF COLLOIDAL SILVER ON THE FUNCTION

OF HUMAN BLOOD NEUTROPHILS IN VIVO .....28

*I. G. Bondarenko, M. Punivalu, Iris K. Eslaminia*

#### APPLICATION OF DIFFERENT FLUORESCENT DYES FOR THE

CELL NUCLEUS STAINING IN A FIXED BIOLIDGICAL MATERIAL .....34

*M. A. Syrczova, E. A. Kolos, V. A. Snegova, V. V. Guselnicova*

#### USAGE OF WOBENZYM IN COMPLEX THERAPY OF LYME DISEASE .....40

*N. V. Shepileva, V. P. Maliy, P. V. Nartov, Yu. I. Sternin*

### EPIDEMIOLOGY

#### PREVALENCE OF HIV IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL .....48

*N. A. Belyakov, S. F. Bagnenko, P. A. Dubikaytis, R. R. Alimov, T. N. Vinogradova*

#### DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS EPIDEMIC PROCESS: INFLUENCE

OF EXTERNAL AND INTERNAL FACTORS .....55

*G. S. Balasaniantc*

#### JUBILEE .....60

#### CURRENT NEWS .....62



## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 612(47+57)(092)

К 125-летию ИЭМ

ПОЧЕТНЫЙ ДИРЕКТОР ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
МЕДИЦИНЫ И. П. ПАВЛОВ — 100 ЛЕТ ПРИСВОЕНИЯ ЗВАНИЯ

Ю. П. Голиков, В. М. Сысоев

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

To the 125<sup>th</sup> anniversary of IEMHONORARY DIRECTOR OF THE INSTITUTE OF EXPERIMENTAL  
MEDICINE I. P. PAVLOV — 100-YEARS AWARDING THE TITLE

Yu. P. Golikov, V. M. Sysuev

Institute of experimental medicine of the North West Branch of RAMS, St.-Petersburg, Russia

© Ю. П. Голиков, В. М. Сысоев, 2014

В ознаменование 300-летия царствования Дома Романовых в 1913 году принц А. П. Ольденбургский удостоил И. П. Павлова звания **почетного директора** Императорского Института экспериментальной медицины. Такое решение было принято Попечителем ИИЭМ как признание выдающихся заслуг академика перед Институтом. Присвоение званий Почетного члена ИИЭМ практиковалось в Институте с момента его создания, и эта традиция была восстановлена в 1996 году в форме присвоения звания Почетного доктора ИЭМ (*Honoris Doctor*).

In commemoration of the 300<sup>th</sup> anniversary of the Romanov dynasty in 1913, Prince A. P. Oldenburg awarded to I. P. Pavlov **honorary Director** of the Imperial Institute of experimental medicine. This decision was made a Trustee of IEM as a recognition of the outstanding achievements of academician before the Institute. The titles of Honorary member of IEM practiced in the Institute since its creation, and this tradition was restored in 1996 in the form of awarding the title of Honorary doctor of IEM (*Honoris Doctor*).

**Краткая историческая справка.** Почетные звания в России практиковались как форма признания особенных заслуг или выдающегося значения деятеля в области науки и культуры.

Императорская академия наук (ИАН) избирала *почетных членов*, наряду с действительными (ординарными) членами или академиками, подобно многим зарубежным академиям. Первоначально в ИАН это звание получали выдающиеся зарубежные ученые. Первым из них в 1725 г. стал философ, математик и физик, барон Христиан фон Вольф (1679–1754), лично помогавший Петру I, Л. Л. Блюментросту и И. Д. Шумахеру в создании Академии наук в Санкт-Петербурге. Позднее в почетные члены выходили крупные ученые — «профессоры» Академии, покидавшие ее. Вначале это были иностранцы, возвращавшиеся по окончании контракта в России за границу. Так, почетными членами стали в январе 1731 г. швейцарский математик Яков (Якоб) Герман (1693–1750) и математик, физик, философ из Канштата Георг Бернгард Бюльфингер (Бильфингер) [1].

Императрица Елизавета 24 июля 1747 г. утвердила регламент Академии наук и художеств, где были предусмотрены 10 почетных членов [2]. Через 4 дня это звание получил наш соотечественник, в прошлом адъюнкт по ботанике и ассессор канцелярии Академии Григорий Николаевич Теплов (1717–1779) [1]. Далее в регламентах и уставах ИАН были предусмотрены почетные члены, число которых постепенно увеличивали. Ими могли быть и российские, и иностранные граждане.

Но уже в XVIII веке академическое звание стало предметом политических интересов. Довольно скоро, опять же в европейских традициях, наряду с собственными учеными званием почетных членов ИАН стали отмечать видных деятелей государства, церкви, генералов, а позже — членов правящих монархических домов России и Европы.

Первая большая группа государственных и церковных деятелей России оказалась в числе почетных членов ИАН, которых Екатерина II ввела в ИАН 27 декабря 1776 г. (7 января 1777 г.). В числе назна-

ченных были государственный и военный деятель, князь Г. Г. Орлов; канцлер, дипломат граф Н. И. Панин; полководец и дипломат — светлейший князь Г. А. Потемкин; полководец и генерал-губернатор Малороссии граф П. А. Румянцев... Был среди них и наследник престола Великий князь 22 лет, Павел Петрович, будущий царь Павел I. Очевидно, мать хотела отметить сына среди выдающихся своих сподвижников и, возможно, пробудить в нем охоту следовать их служебным примерам, интерес к наукам. Так положила она начало «награждениям» наследников трона званием «почетного члена Императорской академии наук». Николай I в 1826 г. также принял это звание и явно одобрил выбор Академии, избравшей в почетные члены его братьев — великих князей Александра — будущего царя Александра II, Константина и Михаила. Позднее в числе других 18 великих князей почетными членами ИАН были будущие цари Александр III и Николай II.

Надо отдать должное тогдашним «не ученым» почетным членам ИАН: из них многие государственные и церковные деятели и ряд членов правящей семьи Романовых занимались наукой, просвещением, покровительствовали культуре, здравоохранению или высшему образованию. Тот же князь Г. Г. Орлов был Президентом созданного по поручению Екатерины II в 1765 г. Вольного экономического общества. Павел I, став царем, не был замечен в самостоятельных научных занятиях, но ИАН помогал. Его племянник Петр Георгиевич Ольденбургский был избран почетным членом Императорской Медико-хирургической академии при ее открытии в 1801 г. [3].



**Академик Иван Петрович Павлов (1849–1936)** после завершения среднего образования окончил естественное отделение физико-математического факультета Императорского Университета (1870–1875) и Императорскую Медико-хирургическую академию (1876–1879) в СПб [4]. Он специализировался по физиологии как в России, где его учителями были ака-

демик Ф. В. Овсянников, профессора И. Ф. Цион, К. Н. Устимович, С. П. Боткин, так и за рубежом у профессоров Р. Гейденгайна, К. Людвига [5].

С весны 1890 г. Павлов заведовал кафедрой фармакологии в Императорской Военно-медицинской академии — ИВМА. А с середины 1889 г. он активно участвовал в организации Императорского Института экспериментальной медицины — ИИЭМ на Лопухинской улице Аптекарского острова, где создал отдел физиологии, которым руководил до своей кончины в 1936 г. Отдел располагался в каменной двухэтажной пристройке к бывшей даче графа К. Нессельроде и в симметричном ей флигеле, выстроенном в 1893–1894 годах [6].

Там находились специальная операционная с клиникой для оперированных собак и экспериментальные помещения. И. П. Павлов смог организовать это при финансовой поддержке фирмы «Братья Нобель» в размере 10 тыс. руб.

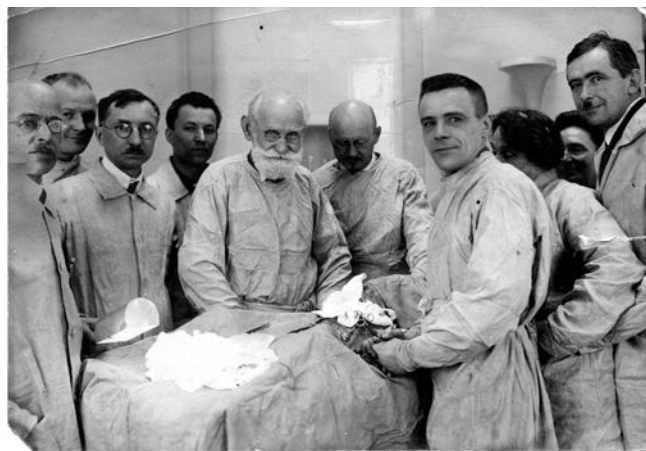
В 1895 г. И. П. Павлова назначили руководить кафедрой физиологии Императорской военно-медицинской академии, что он с успехом и выполнял до 1925 г.

Признанный ученый дважды — в 1890 г. и в 1894 г. — отказался от предложения попечителя принца А. П. Ольденбургского стать директором Института экспериментальной медицины. Однако в тех случаях, когда директор отсутствовал, болел или находился в командировке, Павлов много раз исполнял эти обязанности. Поэтому в связи с празднованием 300-летия дома Романовых, отмечая заслуги И. П. Павлова, попечитель Института принц А. П. Ольденбургский назначил его 10 июля 1913 г. почетным директором Института.

Трудно переоценить роль и значение работ И. П. Павлова и, несмотря на более чем обширную литературу о жизни и научном творчестве И. П. Павлова, его деятельность в стенах ИИЭМ еще не получила полного исторического освещения. Мало известна научно-организационная и административная работа Ивана Петровича, который активно и плодотворно участвовал в решении всех проблем, связанных с развитием ИИЭМ. В целом с 1891 по 1914 г. он принимал на себя исполнение обязанностей директора в общей сложности почти 900 дней, т. е. два с половиной года.

С 1895 по 1900 г. И. П. Павлов состоял членом Хозяйственного комитета Института, который занимался вопросами строительства зданий, реконструкции и ремонта имевшихся помещений, оборудованием лабораторий и снабжением их необходимой аппаратурой, животными, кормами и материалами, руководил техническим персоналом, рассматривал сметы и разрешал финансовые затруднения. Во вре-

мя исполнения обязанностей директора И. П. Павлов участвовал в организации и совершенствовании административно-хозяйственной деятельности.



Назначение И. П. Павлова, нобелевского лауреата (1904), почетным директором ИИЭМ было актом признания его разносторонней деятельности на благо Института. Следует отметить, что это звание не было лишь номинальным отличием. Все наиболее важные решения дирекции согласовывались с И. П. Павловым, особенно после февраля 1917 г.

Выступая 28 марта 1917 г. в зале Петроградского Женского медицинского института на организационном собрании общества «Свободная ассоциация для развития и распространения положительных наук», И. П. Павлов заявил: «Россия переживает сейчас трепетный период освобождения, период свободных рук: делай из себя что хочешь и что можешь, но сейчас же, неотложно всем нам нужно быть проникнутыми беспристрастным сознанием, что после того, как рухнуло — и так легко — совершенно прогнившее здание старого государственного порядка, на всех нас легла подавляющая своею грандиозностью, даже устрашающая задача — заложить правильные, безошибочные основы нового здания справедливой, счастливой и сильной России».

Представив затем в выступлении свое видение развития научных учреждений в России по сравнению с зарубежными странами, И. П. Павлов отметил, что у нас есть «отрадные явления в этом роде, идущие из старого центра русской истории — Москвы. Наш Петроград в этом отношении печально отстал. Единственный случай здесь за несколько десятков лет — это Институт экспериментальной медицины, возникший по инициативе и на средства принца Ольденбургского» [7].

Далее приводится хронологическая выборка деяний и избраний И. П. Павлова, связанных с ИИЭМ, в течение одного лишь 1913 г. [8].

7 января. И. П. Павлов избран почетным членом Общества архангельских врачей.

24 января. И. П. Павлов председательствовал на заседании Общества русских врачей, сделал доклад, в котором охарактеризовал научную и общественную деятельность директора ИИЭМ профессора В. В. Подвысоцкого, скончавшегося 22 января.

29 января. И. П. Павлов избран почетным членом Общества курских врачей.

1 февраля. И. П. Павлов избран почетным членом СПб биологического общества.

16 февраля. И. П. Павлов избран почетным членом Общества врачей в Севастополе.

21 февраля. И. П. Павлов председательствовал на объединенном заседании Общества русских врачей, Русского общества охранения народного здоровья, Русского хирургического общества памяти Н. И. Пирогова и Медицинского Общества, где выступил с речью об успехах медицины в России за 300 лет.

3 марта. И. П. Павлов избран почетным членом Московского научно-философского Общества.

10 марта. И. П. Павлов избран почетным членом Орловского медицинского Общества.

14 марта. И. П. Павлов избран почетным членом постоянной комиссии по вопросу об алкоголизме, состоящей при Обществе охранения народного здоровья.

24 марта. И. П. Павлов на общем собрании Общества Московского научного института выступил с докладом «Объективное изучение высшей нервной деятельности животных».

31 марта. И. П. Павлов избран почетным членом Общества ветеринарных врачей в Казани (при Ветеринарном институте).

5 апреля. И. П. Павлов избран почетным членом Российского Общества борьбы с алкоголизмом.

16 мая. И. П. Павлов в последний раз председательствовал на заседании Общества русских врачей и выступал в прениях по докладам

27 мая. И. П. Павлов избран почетным членом СПб Женского медицинского института.

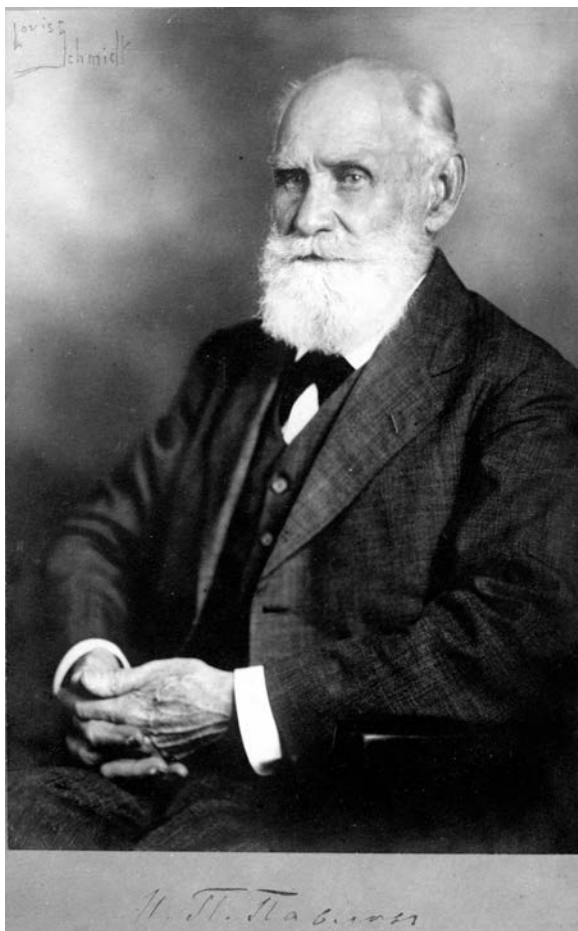
10 июля. **И. П. Павлов назначен почетным директором ИИЭМ**, и в тот же день его ввели в состав Медицинского Совета Министерства внутренних дел совещательным членом.

31 августа. И. П. Павлов избран почетным членом Общества врачей Восточной Сибири.

5 сентября. И. П. Павлов на заключительном заседании IX Международного физиологического конгресса в Гронингене выступил с докладом на тему «Исследование высшей нервной деятельности».

24 сентября. И. П. Павлов получил почетный диплом Всероссийской гигиенической выставки

в Санкт-Петербурге за экспонаты, свидетельствующие о выдающихся научных трудах, опубликованных Отделом физиологии ИИЭМ.



2 декабря. И. П. Павлов избран почетным членом Императорского Университета в СПб.

В декабре в отчете о работе отдела физиологии ИИЭМ И. П. Павлов писал, что отдел занимался исследованием физиологии больших полушарий головного мозга. Защищены диссертации: А. А. Савичем «Дальнейшие материалы к вопросу о влиянии пищевых рефлексов друг на друга» и Н. А. Рожанским «Материалы к физиологии сна». Опубликованы статьи: В. И. Павловой «О следовых условных рефлексах», А. Н. Крестовникова «Существенное условие при выработке условных рефлексов», В. М. Архангельского «Особенности кожно-гальванических условных рефлексов при частичном разрушении кожного анализатора», Л. А. Орбели «К вопросу о различении цветов собаками».

В 1913 г. вышла из печати статья И. П. Павлова «Лаборатория для изучения деятельности центральной нервной системы высших животных, сооруженная по плану академика И. П. Павлова и Е. А. Ганике на средства, пожертвованные Обществом им. Х. С. Леденцова» [9].

В 1912/1913 гг. лекции И. П. Павлова по физиологии были записаны с помощью стенографии и систематизированы П. С. Купаловым. Впервые их издали в 1949 г., а затем они вошли в пятый том Полного собрания сочинений [10].

Почетные члены ИИЭМ избирались Советом Института и представлялись Попечителем на утверждение Императору. За период с 1891 по 1917 г. были избраны 13 почетных членов и докторов ИИЭМ (прил. 1).

После Февральской революции 1917 года ИИЭМ стал Государственным Институтом экспериментальной медицины (ГИЭМ), структура управления институтом была преобразована. Руководящим органом ГИЭМ стал Совет Института, возглавляемый Президентом Института. И. П. Павлов был избран на эту должность, но протоколы того времени не сохранились. Обязанности Попечителя Института перешли к Совету, однако в советское время были избраны лишь два Почетных члена ИЭМ (прил. 2).

С 1981 года восстановлена традиция проведения ежегодных Актовых дней, а с 1996 года — возрождена традиция избрания Ученым советом НИИ экспериментальной медицины Почетных докторов ИЭМ (*Honoris Doctor*).

Звание Почетного доктора ИЭМ присуждается за выдающиеся достижения ученого в области медико-биологических наук и их истории, а также за плодотворное сотрудничество в развитии направлений, разрабатываемых Институтом. В Актовый день Института им вручается мантия Почетного доктора и диплом. Хочется надеяться, что эта славная традиция сохранится и в дальнейшем.

#### Приложение 1

#### Почетные члены Императорского Института экспериментальной медицины, избранные с 1891 по 1917 г.

Принцесса **Евгения Максимилиановна Ольденбургская** (1845–1925). Избрана 25 сентября 1891 г., избрание утверждено Императором Александром III 19 декабря 1891 г.

Профессор **Louis Pasteur** (1822–1895), директор Института Пастера в Париже, иностранный Почетный член СПб АН. Избран 14 октября 1891 г., избрание утверждено Императором Александром III 26 октября 1891 г.

Профессор **Rudolf Ludwig Karl Virchow** (1821–1902), член-корреспондент СПб АН. Избран в 1892 г., избрание утверждено Императором Александром III 25 августа 1892 г.

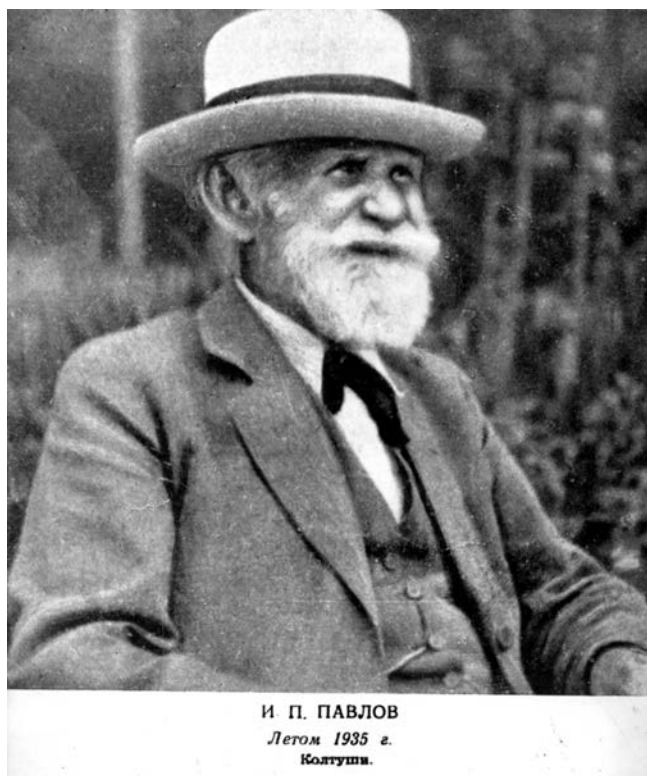
Граф **Анатолий Владимирович Орлов-Давыдов** (1837–1906), обер-гофмейстер Высочайшего

Двора. Избран в 1892 г., избрание утверждено Императором Александром III 15 января 1893 г.

Великий Князь **Константин Константинович** (1858–1924). Избран 28 ноября 1896 г., избрание утверждено Императором Николаем II 6 декабря 1896 г.

Принц **Петр Александрович Ольденбургский** (1868–1924). Избран 14 ноября 1900 г., избрание утверждено Императором Николаем II 25 января 1901 г.

Граф **Дмитрий Мартынович Сольский** (1833–1910), председатель департамента государственной экономики. Избран 17 декабря 1901 г., избрание утверждено Императором Николаем II 22 декабря 1901 г.



Профессор **Heinrich Hermann Robert Koch** (1843–1910), лауреат нобелевской премии. Избран (?) года, избрание утверждено Императором Николаем II (?) года.

Профессор **Joseph Lister** (1827–1912), Президент Лондонского Королевского общества. Избран (?) года, избрание утверждено Императором Николаем II (?) года.

Профессор **Paul Erlich** (1854–1915). Лауреат Нобелевской премии. Избран 22 ноября 1910 г., избрание утверждено Императором Николаем II 4 декабря 1910 г. Приказом № 19 от 19.12.1914 г. в виду предложения МВД России на основании Высочайше одобренного 19.11.1914 г. положения Совета Министров исключен из состава почетных членов.

Профессор **Сергей Михайлович Лукьянов** (1855–1935). Избран (?) года, избрание утверждено Императором Николаем II (?) года.

Профессор **Мария Склодовская-Кюри** (1867–1934), лауреат двух нобелевских премий. Избрана (?) года, избрание утверждено Императором Николаем II (?) года.

Доктор **Викентий Мечиславович Богуцкий** (1871–1929) товарищ министра внутренних дел Временного Правительства России, городской голова Одессы, министр здравоохранения Польши, Вице-президент Варшавы. Избран 12 октября 1917 г. Избрание утверждено Постановлением Временного Правительства от 17 октября 1917 г.

#### Приложение 2

##### Почетные члены Института экспериментальной медицины, избранные в советское время

Профессор, член Французской медицинской академии и Парижской АН **Pierre-Paul-Emile Roux** (1853–1933), иностранный Почетный член АН СССР. Избран в 1924 году.

Академик **Даниил Кириллович Заболотный** (1866–1929), президент Всеукраинской АН. Избран Советом Института 01 октября 1929 года. Избрание утверждено Народным Комиссаром Здравоохранения РСФСР Н. А. Семашко 18 ноября 1929 года.

#### Приложение 3

##### Почетные доктора Института экспериментальной медицины, избранные с 1996 по 2013 г.

Академик РАМН **Анатолий Николаевич Климов** (1920–2011). Избран в июне 1996 года. Диплом № 1.

Академик РАМН **Валентин Иванович Покровский** (р. 1929). Избран в июне 1997 года. Диплом № 2.

Профессор **Joseph J. Ferretti** (р. 1937), университет штата Оклахома (США). Избран в июне 1997 года. Диплом № 3.

Академик РАМН **Юрий Михайлович Лопухин** (р. 1924). Избран в июне 1998 года. Диплом № 4.

Профессор **Андрей Павлович Дыбан** (1922–2013), эмбриолог. Избран в июне 1999 года. Диплом № 5.

Профессор **Robert Borland** (1933–2010), Мельбурнский Королевский технологический институт (Австралия). Избран в июне 1999 года. Диплом № 6.

Академик РАМН, генерал-полковник медицинской службы **Юрий Леонидович Шевченко** (р. 1947). Избран в июне 2000 года. Диплом № 7.

Академик РАМН **Николай Павлович Бочков** (р. 1931). Избран в мае 2001 года. Диплом № 8.

Профессор **Борис Николаевич Софронов** (1924–2007), микробиолог. Избран в июне 2002 года. Диплом № 9.

Академик АМН СССР **Дмитрий Андреевич Бирюков** (1904–1969). Избран в мае 2003 года. Диплом № 10.

Академик РАМН **Елена Андреевна Корнева** (р. 1929). Избрана в мае 2004 года. Диплом № 11.

Академик РАМН **Артем Акопович Тотолян** (р. 1929). Избран в мае 2004 года. Диплом № 12.

Академик РАМН **Федор Иванович Комаров** (р. 1920). Избран в июне 2007 года. Диплом № 14.

Член-корреспондент РАМН **Николай Сергеевич Сапронов** (р. 1937). Избран в июне 2008 года. Диплом № 15.

Профессор **Omura Yutaka** (р. 1925). Избран в июне 2008 года. Диплом № 16.

Доктор **Nancy Cox** (р. 1949), директор департамента гриппа Центра по контролю заболеваемости США. Избрана в июне 2009 года. Диплом № 17.

Академик РАН и РАМН **Валерий Александрович Черешнев** (р. 1944), председатель комитета по науке и наукоемким технологиям Государственной думы РФ, председатель Уральского отделения РАН. Избран в июне 2010 года. Диплом № 18.

Доктор **Yang Yonghong** (р. 1944), молекулярный биолог. Избран в июне 2010 года. Диплом № 19.

Профессор **Лариса Георгиевна Руденко** (р. 1943), вирусолог. Избрана в июне 2011 г. Диплом № 20.

Академик РАМН **Александр Иванович Арчаков** (р. 1940). Избран в июне 2012 года. Диплом № 21.

Академик РАН **Юрий Викторович Наточин** (р. 1932). Избран в июне 2012 года. Диплом № 22.

Академик РАМН **Эдуард Карпович Айламазян** (р. 1940). Избран в мае 2013 года. Диплом № 23.

Доктор **Paul Patrick Cleary** (р. 1941), микробиолог. Избран в мае 2013 года. Диплом № 24.

Профессор **Виктор Матвеевич Клименко** (р. 1943), физиолог. Избран в июне 2014 г. Диплом № 25.

### Литература

1. АН СССР. Персональный состав. Кн. 1. 1724–1917.— 480 с.
2. Уставы АН СССР. Архив АН СССР.— М., 1975.— 208 с.
3. *Избрание П. Г. Ольденбургского почетным членом МХА.*
4. *Бирюков Д. А. Жизнь и деятельность великого русского ученого академика И. П. Павлова (к 100-летию со дня рождения).*— М.: Правда, 1949.— 32 с.
5. *Голиков Ю. П. Иван Петрович Павлов и его учителя // Ветеринарная практика.*— СПб., 2001.— № 3–4 (14–15).— С. 3–8.
6. *Голиков Ю. П. Институт на Аптекарском острове // Природа.*— М., 2008.— № 9.— С. 91–95.
7. *Павлов И. П. Выступление в ЖМИ, 1917.*
8. *Летопись жизни и деятельности академика И. П. Павлова. Т. 1. 1849–1917 / сост. Н. М. Гуреева и Н. А. Чебышова, комментарии В. Л. Меркулова.*— Л.: Наука, 1969.— С. 154–160.
9. Павлов И. П., ПСС. Т. 3. Кн. 1.— С. 250–252.
10. Павлов И. П., ПСС. Т. 5.

Поступила в редакцию: 14.05.2014 г.

Контакт: Голиков Юрий Павлович. [golikovur@mail.ru](mailto:golikovur@mail.ru)

### Коллектив авторов:

*Голиков Юрий Павлович* — кандидат биологических наук, в.н.с., руководитель музея истории Института экспериментальной медицины ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН. Адрес: Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел. (812) 234-29-00

*Сысуев Владимир Михайлович* — кандидат биологических наук, в.н.с. ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН. Адрес: Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.24-006.6-073.756.8

### КОМПЬЮТЕРНАЯ И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО И ВТОРИЧНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

*А. С. Грищенко, О. А. Сигина, И. С. Железняк, И. М. Кузнецов, Г. Е. Труфанов*  
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

### COMPUTED TOMOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF LUNG CANCER AND PARACANCEROUS CHANGES IN THE THORACIC CAVITY

*A. S. Grishchenkov, O. A. Sigina, I. S. Zheleznyak, I. M. Kuznetsov, G. E. Trufanov*  
Military Medical Academy, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Течение рака легкого в 13,7–51,4% случаев осложняется присоединением вторичного воспалительного процесса. При неосложненном течении рака легкого выполнение компьютерной томографии позволяет точно определить истинные размеры опухолевого узла, а предполагаемая категория Т приближается к окончательной стадии опухолевого процесса. Точность компьютерной томографии в оценке регионарного распространения опухолевого процесса составляет 90%. При сочетании опухолевого и воспалительного процессов в легких возникают сложности визуализации истинных границ опухоли по результатам компьютерной томографии и происходит некорректное определение степени местного распространения опухолевого процесса. Точность компьютерной томографии в определении регионарного распространения осложненного рака легкого составляет 77%. В предоперационной подготовке больных с осложненным течением рака легкого целесообразно проводить магнитно-резонансную томографию в качестве уточняющего метода оценки степени местной распространенности опухолевого процесса. Получение постконтрастных Т1-ВИ дает возможность визуализировать истинные границы опухоли, а также дифференцировать ее от лимфатических узлов.

**Ключевые слова:** рак легкого, воспалительные изменения, обтурационный пневмонит, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Lung cancer in 13,7–51,4% cases complicated with paracancerous changes in the thoracic cavity. Computed tomography allows to detect the true size of the tumor and final stage T (tumor) of oncological process as well in preoperative period. The accuracy of computer tomography in the evaluation of the regional spread of the tumor process is 90%. Combination of tumor and inflammation (paracancerous changes in the thoracic cavity) in the lungs is difficult to detect the true margins of the tumor by CT. Because of this combination evaluation of regional spread is incorrect. The accuracy of CT in determining the regional spread complicated by lung cancer is 77%. Patients with paracancerous changes in the thoracic cavity need to undergo MRI in preoperative period to evaluate the grade of local invasion of tumor. Post contrast T1-MRI gives the opportunity to visualize the margins of tumor, and also to differentiate it from the lymph nodes.

**Key words:** lung cancer, paracancerous changes, obstructive pneumonitis, computed tomography, magnetic resonance imaging.

**Введение.** Рак легкого является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире, сохраняя «лидирующие» позиции в структуре заболеваемости среди онкологических больных [1, 2, 8, 11].

В 2010 году в Российской Федерации было диагностировано 516 874 новых случая злокачественных новообразований, из которых 56 985 (11,02%) при-

ходило на рак легкого. В структуре заболеваемости среди мужского населения Российской Федерации рак легкого занимает первое место — 46 407 случаев (19,5%), а среди женского населения — десятое место — 10 578 случаев (3,8%).

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужчин в возрасте 30–59 лет принципиально отличается от таковой у женщин того

же возраста. У мужчин доминируют новообразования трахеи, бронхов и легких (20,9%) [6].

Несмотря на достигнутый прогресс за счет внедрения и совершенствования новых методов лучевой, эндоскопической и патоморфологической диагностики, результаты лечения больных раком легкого остаются неутешительными [1, 3].

Течение рака легкого нередко осложняется развитием вторичного воспалительного процесса. По данным разных авторов, доля осложненных форм рака легкого составляет от 13,7 до 51,4% [4, 5, 7, 9, 10]. Остается открытым вопрос о диагностике рака легкого с вторичными воспалительными и гнойно-деструктивными изменениями в легочной паренхиме и грудной полости [2, 7]. Особое значение этой проблеме придает тот факт, что пациенты с такими формами заболевания с учетом клинической картины и результатов лучевой диагностики первоначально госпитализируются в стационары общего профиля [4].

Именно инфекционные осложнения, а не распространенность опухолевого процесса являются основной причиной увеличения смертности больных с осложненным течением рака легкого [5].

**Цель исследования:** улучшение лучевой диагностики рака легкого с осложненным течением на основе применения рентгеновской компьютерной и высокопольной магнитно-резонансной томографии.

**Материалы и методы исследования.** Всего обследованы 149 больных с верифицированным диагнозом «рак легкого». Для изучения особенностей клинических проявлений и лучевых признаков заболевания все больные были разделены на две группы: 1-ю группу составил 51 пациент (34,2%) с неосложненным течением рака легкого; 2-ю группу — 98 пациентов (65,8%) с осложненным раком легкого.

Традиционное рентгенологическое исследование выполнено 120 больным. Всем больным ( $n=149$ ) выполнялась компьютерная томография в различные периоды, магнитно-резонансная томография проведена 27 больным с осложненным течением рака легкого. При выполнении МРТ применение ЭКГ-синхронизированных последовательностей было необходимо для исключения двигательных артефактов и детальной оценки распространения опухолевого процесса на камеры сердца, перикард, стенки сосудов.

Для контрастного усиления при выполнении компьютерной томографии использовали неионные контрастные вещества. Для получения постконтрастных T1-ВИ с методикой жироподавления проводили внутривенное введение парамагнитного контрастного вещества с целью визуализации истинных границ опухолевого узла на фоне ателектаза легкого и вторичных воспалительных изменений.

Хирургическое лечение проведено 142 пациентам. При этом у 58 больных оперативные вмешательства имели расширенный характер, а у 24 сопровождалась комбинацией с резекцией смежных органов и тканей. Все препараты легких, резецированных смежных органов и тканей, лимфатических узлов и клетчатка средостения подвергались патоморфологическому исследованию.

**Результаты и их обсуждение.** Пациенты были в возрасте от 40 до 83 лет, средний возраст составил  $62,9 \pm 9,8$  года. Распределение больных по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что среди обследованных преобладали мужчины — 121 (81,2%), женщин было 28 (18,8%), средний возраст составил для мужчин  $63,5 \pm 9,4$  года, для женщин —  $60,0 \pm 10,8$  года. Абсолютное большинство больных (96%) были старше 46 лет.

На основании данных анамнеза определена длительность заболевания от появления первых клинических симптомов или выявления в легких патологических изменений по результатам проверочной флюорографии, рентгенографии, компьютерной томографии до установления окончательного диагноза. Распределение больных в зависимости от продолжительности диагностического периода приведено в табл. 2.

Таким образом, у 68,4% больных окончательный диагноз был установлен в сроки до 6 месяцев, а у 31,6% пациентов диагностический период составил более полугода. При этом диагностический период от момента появления клинических симптомов заболевания или выявления рентгенологических признаков патологических изменений в легких у пациентов с неосложненным течением рака легкого в среднем составил  $2,9 \pm 1,5$  месяца. У большинства больных этой группы срок до постановки окончательного диагноза не превышал трех месяцев ( $n=32$ , 62,7%). В то же время у пациентов с осложненным течением рака легкого диагностический период в среднем составил  $6,6 \pm 2,9$  месяца. У большинства больных с осложненным течением рака легкого срок до постановки окончательного диагноза превышал 6 месяцев ( $n=58$ , 59,2%), а у 8 (8,2%) пациентов составил более одного года.

Почти у половины ( $n=72$ , 48,3%) больных диагнозом направления было новообразование легкого, и пациенты направлялись в специализированные торакальные отделения. У 51,7% пациентов предварительные диагнозы были выставлены неправильно, такие пациенты госпитализировались в общехирургические или в терапевтические стационары либо проходили амбулаторное лечение по месту жительства.



Клиническая картина у большинства больных была неспецифична и характеризовалась отсутствием патогномичных признаков рака легкого. У 28 (55%) больных с неосложненным раком легкого клинических проявлений заболевания на момент гос-

ше 38° С, боли в груди — у 65 (66,3%) больных. Жалобы, входящие в состав астеноневротического синдрома, связывали с проявлением интоксикации.

Классификация больных по стадиям и категориям TNM осуществлялась согласно Международной

Таблица 1

Распределение больных раком легкого по возрасту и полу

| Возраст (полных лет) | Пол     |      |         |      | Всего |      |
|----------------------|---------|------|---------|------|-------|------|
|                      | мужчины |      | женщины |      |       |      |
|                      | абс.    | %    | абс.    | %    | абс.  | %    |
| До 45 лет            | 5       | 3,4  | 1       | 0,7  | 6     | 4,1  |
| 46–60 лет            | 41      | 27,5 | 13      | 8,7  | 54    | 36,2 |
| 61–70 лет            | 42      | 28,2 | 7       | 4,7  | 49    | 32,9 |
| Старше 71 года       | 33      | 22,1 | 7       | 4,7  | 40    | 26,8 |
| Всего                | 121     | 81,2 | 28      | 18,8 | 149   | 100  |

Таблица 2

**Распределение больных раком легкого в зависимости от срока появления первых клинических или лучевых симптомов патологического процесса в легких до постановки окончательного диагноза**

| Диагностический период | Количество больных |      |
|------------------------|--------------------|------|
|                        | абс.               | %    |
| До 2 мес               | 30                 | 20,1 |
| От 3 до 6 мес          | 72                 | 48,3 |
| От 7 до 11 мес         | 39                 | 26,2 |
| Более 12 мес           | 8                  | 5,4  |
| Всего                  | 149                | 100  |

питализации не было, а причиной госпитализации было выявление патологических изменений в легких при прохождении проверочной флюорографии (n=34, 66,7%). У остальных больных преобладали симптомы, характерные для астеноневротического синдрома: общая слабость (n=10, 19,6%), снижение аппетита (n=5, 9,8%), сухой кашель (n=13, 25,5%), одышка (n=3, 5,9%). Перечисленные симптомы, ввиду их неспецифичности, длительное время не привлекали должного внимания врачей-клиницистов.

У больных с осложненным течением заболевания (2-я группа) в клинической картине преобладали симптомы воспалительного процесса. Чаще всего больные предъявляли жалобы на влажный кашель с отхождением слизистой и/или гнойной мокроты (n=79, 80,6%), повышение температуры тела выше 37° С (n=34, 34,7%). Кроме того, у 39 (39,8%) пациентов определяли повышение температуры вы-

системе стадирования рака легкого, принятой в 2009 году. Окончательная верификация рака легкого по классификации TNM производилась по результатам патоморфологического и гистологического исследований послеоперационных препаратов. Далеко зашедшими стадиями заболевания считались III и IV. Такие стадии рака легкого были диагностированы у 44 (44,9%) больных 2-й группы и у 2 (4%) больных 1-й группы. Местнораспространенным раком легкого считали опухоли с категорией T3, T4 и/или N2, N3. Местнораспространенные формы рака легкого отмечены у 3 (5,9%) больных 1-й группы и у 55 (56,1%) пациентов 2-й группы.

В группе больных с неосложненным раком легкого подавляющее большинство составили больные с I–IIa стадиями опухолевого процесса (n=46, 90,2%) и только 5 (9,8%) пациентов с IIb–III стадиями. При распределении пациентов с осложненным течением рака легкого доля больных, отнесенных к III стадии, составила 44,9% (44 человека). Вторичные воспалительные изменения в легочной паренхиме были диагностированы примерно с одинаковой частотой как у больных, имевших I–II стадии заболевания (n=54, 55,1%), так и с III–IV стадиями (n=44, 44,9%).

Таким образом, вторичные воспалительные изменения в легочной паренхиме могут развиваться как на ранних стадиях, так и при далеко зашедшем опухолевом процессе. В то же время у больных с неосложненным течением рака легкого преобладали I–II стадии онкологического процесса (n=49, 96,1%).

Наиболее частыми видами вторичных воспалительных изменений при осложненном течении рака легкого были обтурационный пневмонит (n=64,

65,3%) и распад опухоли с перифокальным воспалением ( $n=43$ , 43,9%). Сочетание обтурационного пневмонита и распада опухоли отмечено у 9 (9,2%) больных (рис. 1).

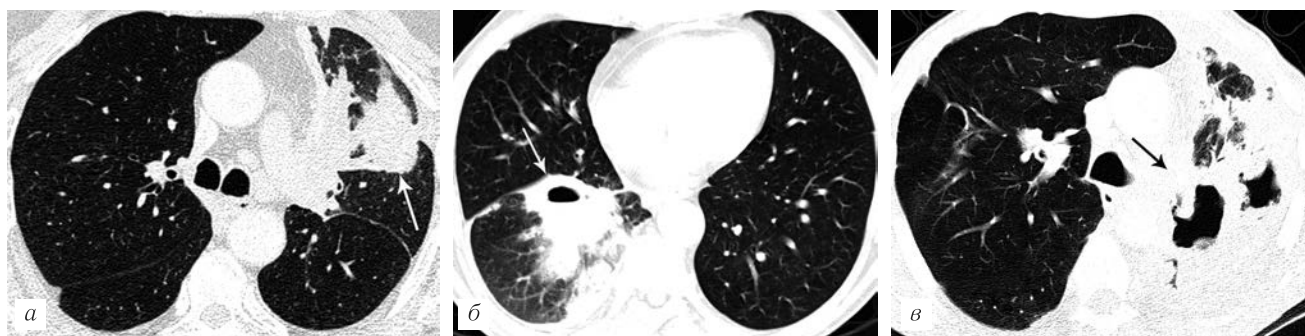
Вторичные воспалительные изменения диагностировали по результатам клинико-лабораторных и лучевых методов диагностики. По клинико-лучевым данным до операции вторичные воспалительные изменения в легких выявлены у 81,2% больных с осложненным течением заболевания. В 18,8% наблюдений вторичные воспалительные изменения выявлены только по результатам патоморфологического исследования удаленных препаратов или биоптатов.

Опухоли легкого при неосложненном течении преимущественно имели неправильную форму ( $n=38$ , 74,5%). Наружный контур чаще всего был

совпадают с истинными размерами опухоли при макроскопическом исследовании. Компьютерная томография позволяет с высокой точностью проводить дооперационную оценку степени местного распространения опухолевого процесса при неосложненном течении рака легкого.

В оценке экстрапульмонального распространения опухолевого процесса при неосложненном течении рака легкого компьютерная томография также обладает высокой специфичностью (95,1%), при этом точность метода составляет 92,2%.

В результате проведенных лучевых исследований у пациентов с осложненным течением рака легкого выявлены новообразования, преимущественно имеющие центральную локализацию опухолевого процесса ( $n=58$ , 59,2%), что и объясняет наличие вы-



**Рис. 1.** Виды вторичных воспалительных изменений: *а* — обтурационный пневмонит. Измененная часть легкого неравномерно уплотняется, изменения локализуются преимущественно в кортикальных отделах легкого. Стенки бронхов, как правило, утолщены, просветы их деформированы. Обтурационный пневмонит встречается при частичном или полном нарушении проходимости по бронхам; *б* — распад опухоли с перифокальным воспалением. Толщина стенок полости деструкции неравномерная, имеет наибольшую величину в зоне расположения дренирующего бронха, стенка интенсивно накапливает контрастное вещество, внутренние контуры бугристые; *в* — сочетание обтурационного пневмонита и распада опухоли. Крайним проявлением обтурационного пневмонита является абсцедирование дистальнее места расположения опухоли. Структура измененной части легкого становится неоднородной, появляются участки пониженной плотности, не накапливающие контрастное вещество. Формируются полости деструкции с горизонтальными уровнями жидкости.

неровным и нечетким ( $n=38$ , 74,5%). Структура опухоли была однородной ( $n=45$ , 88,2%) как при нативном исследовании, так и после внутривенного введения контрастного вещества.

При оценке истинного размера опухоли выявлено статистически незначимое различие между размерами, определяемыми при компьютерной томографии и при макроскопическом исследовании (метод знаков  $Z=1,17$ , Вилкоксон  $Z=1,17$ ,  $p<0,05$ ), что подтверждено наличием высокой корреляционной связи между указанными параметрами ( $r=0,96$ ,  $p<0,05$ ) (рис. 2).

При оценке степени корреляции по предполагаемой по результатам компьютерной томографии и окончательной стадии определяется высокая сила корреляции между изучаемыми переменными ( $r=0,82$ ,  $p<0,05$ ) (рис. 3).

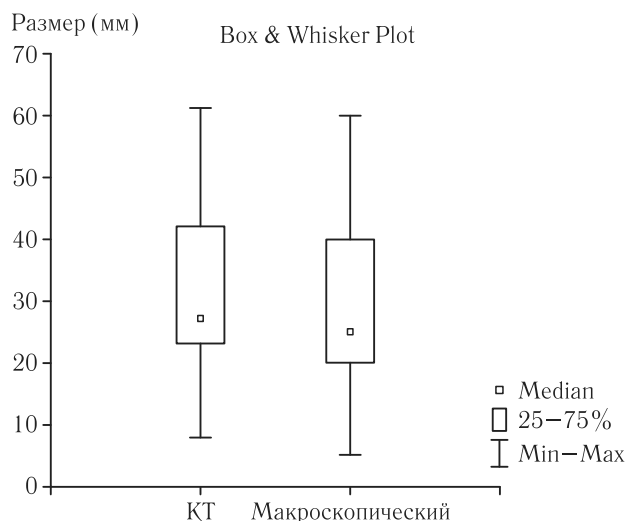
Размеры опухолевого узла, определяемые при компьютерной томографии, практически полностью

пораженной клинической картины, вследствие нарушения бронхиальной проходимости, приводящей к гиповентиляции, ателектазу и присоединению вторичного воспалительного процесса.

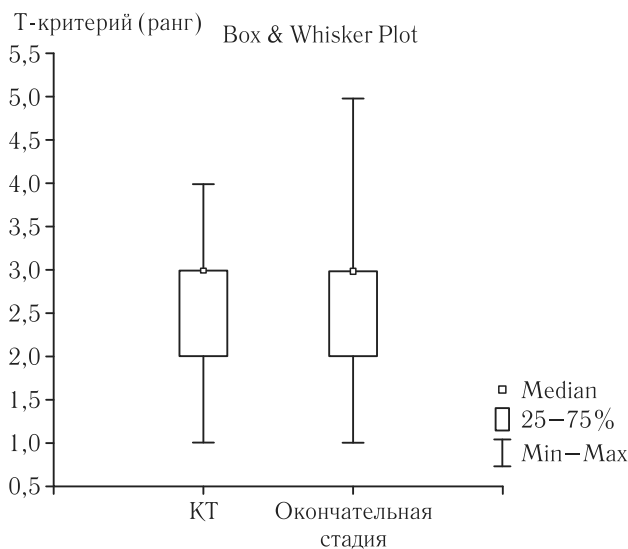
При невозможности визуализации границ опухоли ( $n=63$ , 64,3%) измеряли общий размер видимой зоны консолидации легочной ткани или ателектаза.

Развитие ателектаза доли легкого выявлено у 28,6% больных, что сопровождалось уменьшением объема пораженного сегмента или доли легкого. У 18 пациентов структура ателектаза была неоднородной, визуализировались полости деструкции с наличием горизонтальных уровней жидкости, не накапливающие контрастное вещество. Гиповентиляция пораженной доли и/или сегмента легкого диагностирована у 40,8% пациентов.

У 43 пациентов определялись признаки деструкции опухолевого узла в виде одиночных крупных полостных образований, так и множественных мелких поло-



**Рис. 2.** Соотношение размеров опухолевого узла при компьютерной томографии и истинных ее размеров при макроскопическом исследовании.



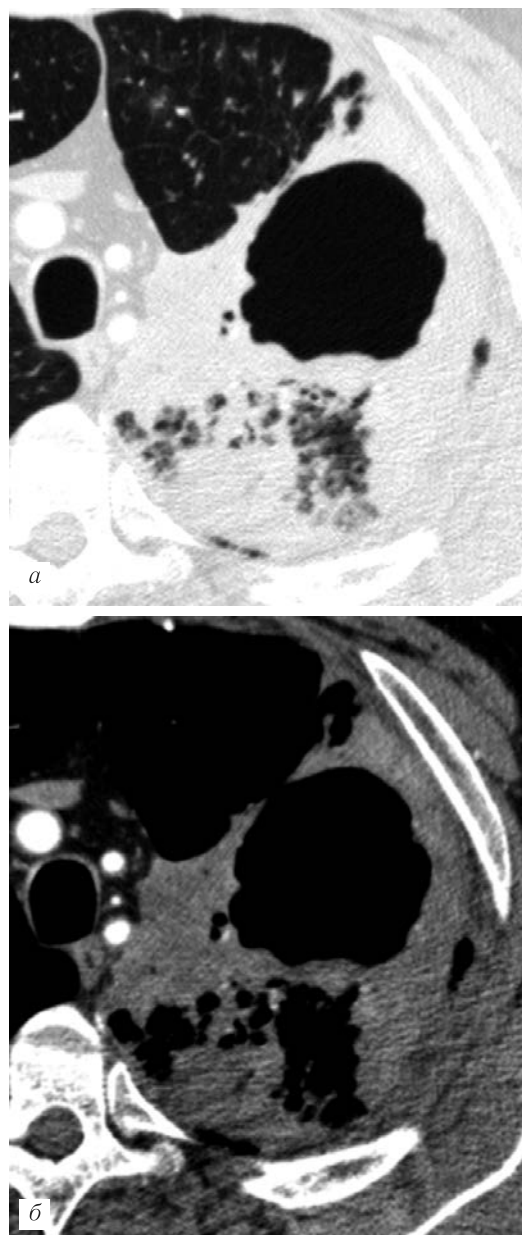
**Рис. 3.** Соотношение предполагаемой и окончательной стадий опухолевого процесса.

стей. Размеры выявленных полостей деструкции составили в среднем  $56,4 \pm 17,9$  мм. Максимальный размер составил 160 мм, минимальный — 20 мм. При размерах опухоли менее 40 мм ( $n=17$ ) отмечались единичные или множественные полости диаметром от 3 до 15 мм, при этом стенки полостей характеризовались неровными контурами, толщиной до 15–20 мм. Стенка полости, как правило, имела неровный, бугристый контур ( $n=39$ ), однако у 4 пациентов внутренней контур был достаточно ровным (рис. 4).

Признаки распространения новообразования на висцеральную плевру и перикард по результатам компьютерной томографии были определены у 48 (49%) больных с осложненным течением рака легкого. Распространение опухоли на сердце и крупные сосуды на этапе дооперационной оценки местного

распространения опухолевого процесса выявлено у 37,8% больных. Вовлечение в патологический процесс грудной стенки определено у 14 пациентов по данным компьютерной томографии (рис. 5).

Анализ совпадений компьютерно-томографических признаков местного распространения рака легкого



**Рис. 4.** Компьютерная томография легочное (а) и мягкотканное (б) электронные окна. Пустота деструкции с бугристым внутренним контуром и наличием выраженных инфильтративных изменений окружающей легочной паренхиме.

го при осложненном течении и результатов окончательного стадирования показал, что компьютерная томография оказалась информативной только в 59,1% случаев. Более чем в 40% случаев происходила переоценка степени местной распространенности опухоли, приводящая к ошибочной оценке катего-

рии Т. У 23 больных компьютерно-томографические признаки поражения сердца и сосудов средостения соответствовали стадии Т4, что могло привести к от-

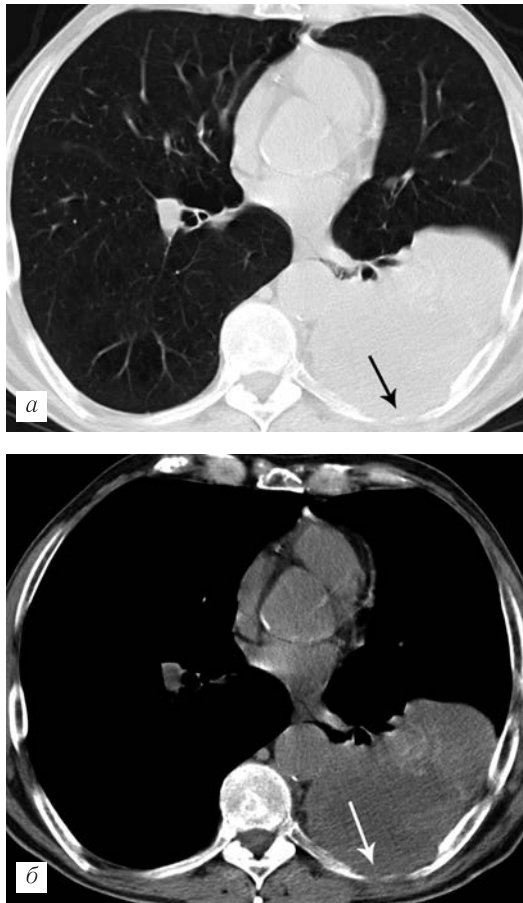


Рис. 5. Компьютерная томография легочное (а) и мягкотканное (б) электронные окна. Распространение опухоли на грудную стенку (стрелка).

казу от хирургического лечения. Однако этим пациентам в дальнейшем был выполнен комплекс диагностических мероприятий, в том числе с проведением магнитно-резонансной томографии, при которых наличия признаков распространения опухоли на жизненно важные органы выявлено не было.

При оценке с помощью методов знаков и критерия Вилкоксона выявлено статистически значимое различие между значениями размеров опухолевого узла, определяемыми при компьютерной томографии и макроскопическом исследовании (метод знаков  $Z=6,381$ , Вилкоксон  $Z=6,532$ ,  $p<0,05$ ), что подтверждается средней силой корреляции между изучаемыми параметрами ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ) (рис. 6).

При статистической обработке результатов дооперационного стадирования по Т-критерию и окончательной стадии заболевания выявлены статистически значимые различия (метод знаков  $Z=4,38$ , Вилкоксон  $Z=3,48$ ,  $p<0,05$ ). При оценке степени корреляции для зависимых выборок определяется средняя

сила корреляции между предполагаемой и окончательной стадиями местного распространения опухоли ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ) (рис. 7).

Размеры новообразования, определяемые по данным компьютерной томографии, завышаются по сравнению с истинными размерами опухоли при макроско-

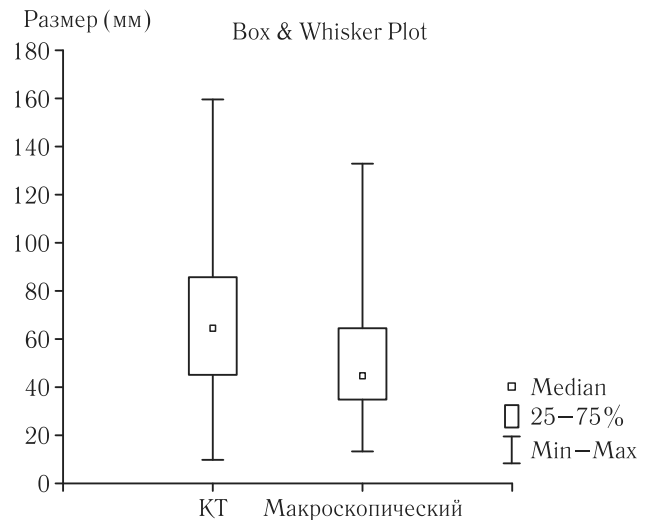


Рис. 6. Соотношение размеров опухолевого узла при компьютерной томографии и истинных ее размеров при макроскопическом исследовании.

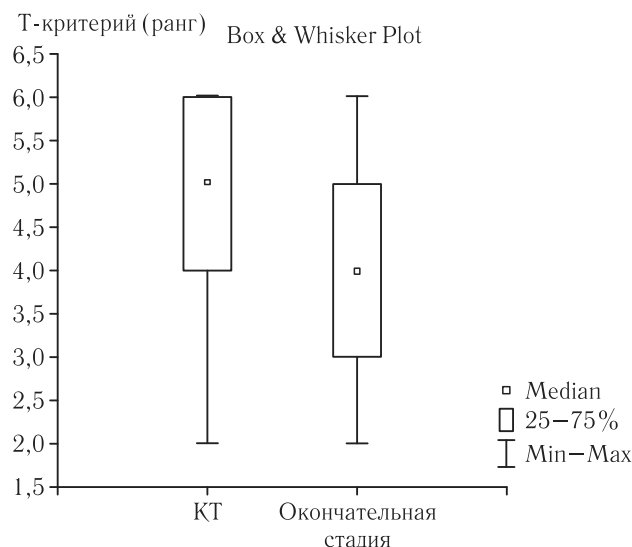
пическом исследовании. Это связано с трудностями визуализации истинных границ опухолевого узла на фоне ателектаза легкого и выраженных вторичных воспалительных изменений в легочной паренхиме.

Визуализация лимфатических узлов трахеобронхиальной группы у 23 (23,5%) больных не представлялась возможной вследствие вторичных воспалительных изменений в легочной паренхиме. По результатам компьютерной томографии поражение лимфатических узлов выявлено у 62 (63,3%) больных, тогда так по патоморфологическим заключениям вторичное поражение лимфатических узлов определялось у 50 пациентов.

Чувствительность компьютерной томографии в визуализации измененных лимфатических узлов составила 90%, однако показатели специфичности резко снижались и составили 64,6%, что объясняется визуализацией увеличенных лимфатических узлов, как правило, вследствие реактивной гиперплазии.

Основными задачами выполнения магнитно-резонансной томографии были визуализация контуров опухоли на фоне ателектаза легкого или инфильтративных изменений при невозможности их разграничений при проведении компьютерной томографии; подтверждение или исключение распространения опухолевого процесса на жизненно важные органы, что соответствовало стадии Т4.

Особенностями магнитно-резонансной томографии у больных исследуемой группы были необходимость использования кардиосинхронизации для исключения двигательных артефактов и детальной

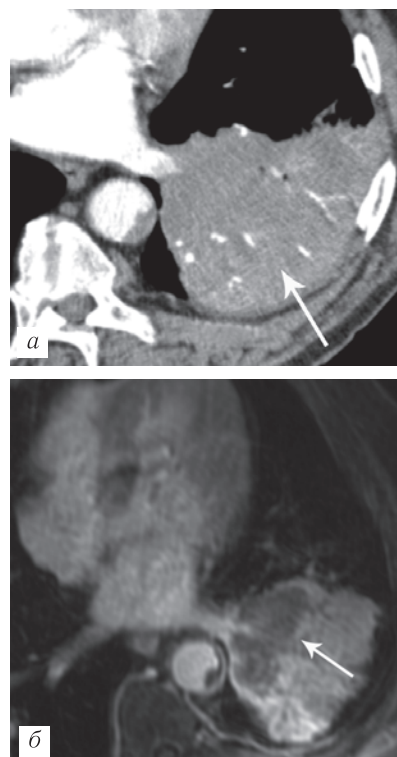


**Рис. 7.** Соотношение предполагаемой и окончательной стадий опухолевого процесса.

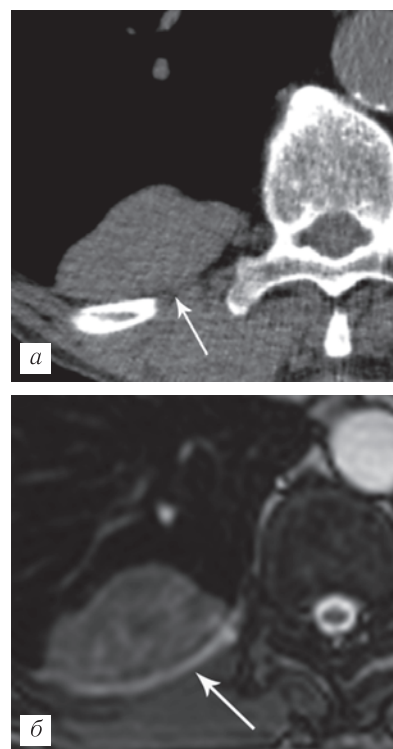
оценки распространения опухолевого процесса на камеры сердца, перикард, стенки аорты, легочной артерии и полых вен; обязательное применение внутривенного введения парамагнитного контрастного вещества и получение постконтрастных T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) с методикой жиродавления для визуализации истинных контуров опухолевого узла; использование коротких последовательностей с небольшим временем задержки дыхания (менее 20 секунд), а также получение диффузионно-взвешенных изображений с измеряемым коэффициентом диффузии  $b=1000$ .

У больных с ателектазами легкого ( $n=9$ ) отмечалось более интенсивное накопление контрастного вещества в ателектазированной ткани легкого по сравнению с новообразованием, результатом чего являлась отчетливая визуализация его границ, что не было возможно визуализировать при выполнении контрастной компьютерной томографии (рис. 8). При получении нативных изображений у трех больных на ЭКГ-синхронизированных TrueFISP-изображениях визуализировался опухолевый узел на фоне ателектаза.

По результатам компьютерной томографии заподозрено прорастание опухоли в грудную стенку у 6 больных, при этом по результатам магнитно-резонансной томографии и патологоанатомического исследования диагноз был подтвержден только у одного больного (рис. 9).



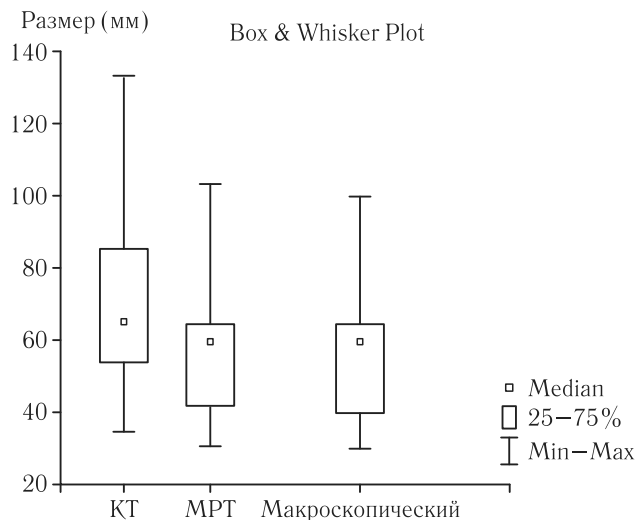
**Рис. 8.** Сравнение возможностей компьютерной томографии (а) и магнитно-резонансной томографии (б) в визуализации истинных границ опухолевого узла на фоне ателектаза доли легкого (стрелка).



**Рис. 9.** Сравнение возможностей компьютерной томографии (а) и магнитно-резонансной томографии (б) в визуализации жировой прослойки между опухолевым узлом и грудной стенкой — как абсолютного признака, исключающего ее инвазию (стрелка).

При оценке степени корреляции для зависимых выборок определяется средняя сила корреляции ме-

жду изучаемыми переменными при компьютерной томографии ( $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ) и высокая сила корреляции при магнитно-резонансной томографии ( $r=0,89$ ,  $p<0,05$ ). Степени перекрытия сравнимых значений представлена на рис. 10.



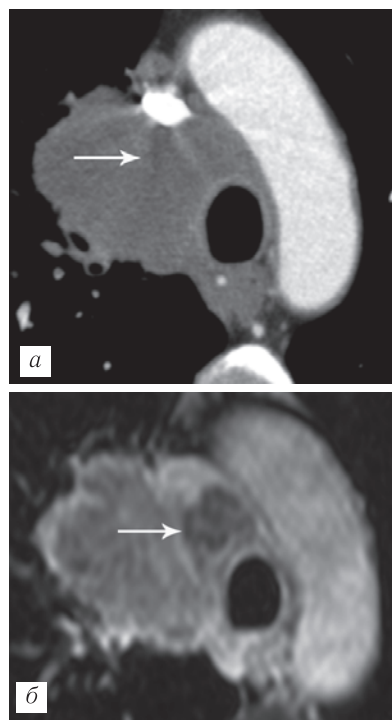
**Рис. 10.** Сравнение одномерных распределений вероятностей изучаемых переменных, соотношение размеров опухолевого узла при компьютерной, магнитно-резонансной томографии и истинных его размеров при макроскопическом исследовании.

При статистической обработке результатов дооперационного стадирования по Т-критерию и окончательной стадии заболевания определяется высокая сила корреляции между предполагаемой стадией по результатам магнитно-резонансной томографии и окончательной стадией заболевания ( $r=0,93$ ,  $p<0,05$ ).

Основной задачей оценки состояния регионарных лимфатических узлов при магнитно-резонансной томографии являлось разграничение их и опухолевой ткани, вторичных воспалительных и инфильтративных изменений легочной ткани и клетчатки средостения при невозможности такой дифференцировки по данным компьютерной. На нативных магнитно-резонансных томограммах возможности дифференцировки лимфатических узлов от основной ткани опухоли или вторичных воспалительных изменений ограничены, поскольку интенсивность МР-сигнала от лимфатических узлов и ткани опухоли оказывалась одинаковой. На постконтрастных МР-томограммах ткань опухоли более интенсивно накапливала контрастное вещество по сравнению с тканью лимфатического узла, что у двух больных позволило разграничить окружающую опухолевую ткань и лимфатические узлы (рис. 11).

В целом при уточнении стадии местного распространения опухоли с Т4 до Т3 и ниже по данным маг-

нитно-резонансной томографии, по сравнению с компьютерной томографией, выявление пораженных лимфатических узлов у 4 больных не влияло на объем оперативного вмешательства при решении вопроса



**Рис. 11.** Сравнение возможностей компьютерной томографии (а) и магнитно-резонансной томографии (б) в разграничении опухолевого узла и лимфатических узлов средостения — N2 (стрелка).

о выполнении операции. Во всех остальных случаях поражение лимфатических узлов диагностировалось как по результатам компьютерной томографии, так и по результатам магнитно-резонансной томографии.

**Выводы.** Рентгеновская компьютерная томография является ведущим методом лучевой диагностики у больных раком легкого при неосложненном течении опухолевого процесса и позволяет достоверно определить границы опухолевого узла, оценить его форму, структуру, размеры, взаимосвязь с бронхом, плеврой, оценить поражение регионарных лимфатических узлов.

Осложненное течение рака легкого снижает возможности рентгеновской компьютерной томографии в характеристике опухолевого процесса, визуализации границ опухоли, что приводит к завышению местной распространенности опухолевого процесса по критерию Т.

Гиперплазия лимфатических узлов за счет воспалительных изменений приводит к снижению специфичности (64,6%) результатов компьютерной томографии в оценке регионарных лимфатических узлов.

Ведущую роль в оценке местного и регионарного распространения опухолевого процесса при сочета-

нии рака легкого и вторичных воспалительных изменений играет высокопольная магнитно-резонансная томография, применение которой позволяет определить истинные размеры опухолевого узла на фоне

вторичных воспалительных изменений, а также оценить степень местного распространения опухолевого процесса более точно при сравнении с патоморфологическим исследованием.

### Литература

1. Барчук А. С., Арсеньев А. И., Левченко Е. В. Скрининг рака легкого // Вопр. онкол.— 2009.— Т. 55, № 1.— С. 7–14.
2. Бисенков Л. Н., Шалаев С. А., Кузнецов И. М. Хирургическое лечение рака легкого, осложненного параканкротическими воспалительными изменениями в грудной полости // Вестн. хир. им. И. И. Грекова.— 2006.— Т. 165, № 3.— С. 11–14.
3. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.— 2011.— № 3.— 172 с.
4. Кузнецов И. М. Рак легкого, осложненный воспалительными и гнойно-деструктивными изменениями в легочной паренхиме и грудной полости: автореф. дис. ... д-ра мед. наук; 14.00.27.— СПб., 2005.— 22 с.
5. Павлушков Е. Н. Особенности стадирования и лечебной тактики при немелкоклеточном раке легкого, осложненном вторичным воспалительным процессом: автореф. дис. ... канд. мед. наук; 14.00.27.— СПб., 2007.— 25 с.
6. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петров Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2010 (заболеваемость и смертность).— М.: МНИОИ им. А. П. Герцена, 2012.— 260 с.
7. Яблонский П. К. Оценка регионарного метастазирования немелкоклеточного рака легких, осложненного вторичным воспалительным процессом // Новости хирургии.— 2010.— Т. 18, № 3.— С. 103–111.
8. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin.— 2010.— Vol. 60, № 5.— P. 277–300.
9. Karakelides H., Aubry M. C., Ryu J. H. Cytomegalovirus pneumonia mimicking lung cancer in an immunocompetent host // Mayo Clin. Proc.— 2003.— Vol. 78.— P. 488–490.
10. Kumar K. G., Bakhshi S., Samantaray J. C. Transthoracic lung aspiration in etiology of pneumonia // Indian J. Pediatr.— 2004.— Vol. 71, № 2.— P. 129–132.
11. Reinmuth N., Gröschel A., Reck M. New developments in treatment of non-small cell lung cancer // Pneumologie.— 2013.— Vol. 67, № 11.— P. 634–638.

Поступила в редакцию 16.05.2014 г.

Контакт: Гриценков Александр Сергеевич, [gasradiology@mail.ru](mailto:gasradiology@mail.ru)

#### Коллектив авторов:

Гриценков Александр Сергеевич — врач-рентгенолог рентгеновского отделения (компьютерная томография) кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ. Адрес: 194044, Санкт-Петербург, Клиническая ул., д. 6, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, тел. +79111499913; e-mail: [gasradiology@mail.ru](mailto:gasradiology@mail.ru)

Сигина Ольга Алексеевна — канд. мед. наук, доцент, ассистент кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ.

Железняк Игорь Сергеевич — канд. мед. наук, докторант кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ; младший научный сотрудник НИЛ КТ Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова.

Кузнецов Игорь Михайлович — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ.

Труфанов Геннадий Евгеньевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ; заведующий НИО лучевой диагностики Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

УДК 611.018.63:611.127

## ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ АДРЕНЕРГИЧЕСКОМ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКОМ ВАРИАНТАХ ОСТРОГО СТРЕССА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

<sup>1</sup>Член-корреспондент РАН В. Р. Вебер, <sup>2</sup>Академик РАН Ю. В. Лобзин, <sup>1</sup>М. П. Рубанова, <sup>1</sup>П. М. Губская, <sup>1</sup>С. В. Жмайлова, <sup>2</sup>В. Е. Карев, <sup>1</sup>Е. Е. Румянцев, <sup>1</sup>И. А. Атаев, <sup>1</sup>М. Е. Евсеев  
<sup>1</sup>Новгородский государственный университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия  
<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

## PECULIARITIES OF MYOCARDIUM REMODELING UNDER ADRENERGIC AND CHOLINERGIC TYPES OF ACUTE STRESS IN EXPERIMENT

<sup>1</sup>Corresponding member of the Russian Academy of Sciences V. R. Veber, <sup>2</sup>Full member of the Russian Academy of Sciences J. V. Lobzin, <sup>1</sup>M. P. Rubanova, <sup>1</sup>P. M. Gubskaya, <sup>1</sup>S. V. Zhmailova, <sup>2</sup>V. E. Karev, <sup>1</sup>Y. E. Rumyantsev, <sup>1</sup>I. A. Ataev, <sup>1</sup>M. E. Ievseiev

<sup>1</sup>Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Novgorod, Russia  
<sup>2</sup>SRI of Childhood infections of FMBA of Russia, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

В работе показаны особенности структурного ремоделирования и фиброгенеза миокарда и сосудов миокарда при различных вариантах острого стресса. Выявлено уменьшение плотности кардиомиоцитов при обоих вариантах острого стресса, причем в большей степени в правом желудочке (ПЖ). Объем внеклеточных пространств значительно больше увеличивался при холинергическом стрессе (ХС), особенно в ПЖ, плотность коллагена значительно нарастала в обоих желудочках при обоих вариантах стресса, но более значительно при адренергическом стрессе (АС). Авторами показано, что экспрессия FGF-2 увеличивалась одинаково в обоих желудочках при обоих вариантах острого стресса, однако число эндотелиоцитов, вырабатывающих FGF-2, при АС в 3 раза больше в сосудах желудочков по сравнению с ХС. Индекс экспрессии TGF- $\beta$ <sub>1</sub> позитивными клетками миокарда при ХС был больше, нежели при адренергическом в 5,8 раза в левом желудочке (ЛЖ) и 6,3 раза — в ПЖ. Эндотелиоцитов, вырабатывающих TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, при ХС стало в 3,5 раза больше в ЛЖ и в 5,5 раза в ПЖ, по сравнению с АС, что, вероятно, способствует большему изменению сосудов миокарда при ХС по сравнению с АС. Синтез коллагена I значительно больше при холинергическом стрессе, нежели при адренергическом, а металлопротеиназа-1 (ММП-1) практически не вырабатывается при АС и найдены единичные позитивные клетки, экспрессирующие ММП-1, при ХС.

**Ключевые слова:** острое ремоделирование миокарда, адренергический острый стресс, холинергический острый стресс, основной фактор роста фибробластов FGF-2, трансформирующий фактор роста фибробластов TGF- $\beta$ <sub>1</sub>, коллаген I типа, металлопротеиназа-1.

This work is about peculiarities of myocardium structural remodeling and fibrogenesis under different types of acute stress. Cardiomyocytes density decreasing (mostly in right ventricle) under both of acute stress types was revealed. Extracellular space volume significantly increased under cholinergic stress, especially in right ventricle. Collagen density significantly increased in both of ventricles under both types of stress, but was more pronounced under adrenergic one. Authors have shown equal FGF-2 expression increasing in both of ventricles under both types of stress, but number of producing FGF-2 endotheliocytes in ventricular vessels under adrenergic stress is 3 times higher in comparison with cholinergic one. Expression index of TGF- $\beta$ <sub>1</sub> under cholinergic stress is 6 times as much as under adrenergic. Number of producing TGF- $\beta$ <sub>1</sub> endotheliocytes increases in 3,5 times in left ventricle and in 5,5 times in the right one comparatively to adrenergic stress. May be, this is conducive to more significant changes in myocardium vessels under cholinergic stress beside adrenergic one. Collagen I type is produced more under cholinergic stress, than under adrenergic one; metalloproteinase-1 almost is not produced under adrenergic stress type, but some single positive cells were found in cholinergic stress tissue samples.

**Key words:** myocardium remodeling, immunohistochemical research, fibrogenesis, acute adrenergic stress, acute cholinergic stress, fibroblasts growth factors, I type collagen, metalloproteinase-1.

**Введение.** Дискуссия о том, что является перво- нии, как эссенциальная артериальная гипертензия: причиной при таком стрессобусловленном заболева- изменения сосудов или изменения сердца — продол-



жается до настоящего времени. В основе данного экспериментального исследования лежит гипотеза: ремоделирование миокарда и ремоделирование сосудов, в том числе и сосудов миокарда, зависит от того, какое вегетативное сопровождение превалирует во время стресса — адренергическое или холинергическое. В зависимости от этого в большей степени происходят изменения либо в миокарде, либо в сосудах.

**Цель исследования:** изучить особенности ремоделирования миокарда в зависимости от адренергического или холинергического варианта острого стресса в эксперименте.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Вистар, сопоставимых по возрасту и массе тела, в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Острый эксперимент проводился на двух сериях крыс (по 20 крыс в каждой серии). Моделирование острого адренергического стресса (АС): крысам I серии однократно интраперитонеально вводился адреналин из расчета 50 мкг/кг (доза адреналина подбиралась эмпирически, и главным условием было отсутствие при данной дозе некроза кардиомиоцитов). Моделирование острого холинергического стресса (ХС): крысам II серии однократно интраперитонеально вводился антихолинэстеразный препарат прозерин из расчета 20 мкг/кг. Через 2 часа после однократного введения адреналина и прозерина под эфирным наркозом проводилась декапитация животных и забор материала на исследование.

В качестве контроля исследованы 10 крыс соответствующего возраста и массы, не подвергавшиеся медикаментозным и стрессовым воздействиям.

Кусочки тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин-целлоидин. Парафиновые срезы для морфологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. С помощью сетки Г. Г. Автандилова [1] проводилась морфометрия в 45 полях зрения в каждом желудочке в каждой серии эксперимента. Оценивалось количество (в объемных процентах, об.%) кардиомиоцитов (КМЦ), коллагена и объема внеклеточного пространства (ВКП).

Иммуногистохимические исследования проводились с использованием автоматической установки для иммуногистохимического и иммуноцитологического окрашивания препаратов Autostainer 360 (Thermo Shandon, Великобритания). Использовались мышечные моноклональные антитела к трансформирующему фактору роста фибробластов TGF- $\beta_1$  (ТВ21) в разведении 1:100, кроличьи поликлональные антитела к основному фактору роста фибробластов FGF-2 (147) в разведении 1:400 производства Santa Cruz Biotechnology, Inc., США, антитела к коллагену I типа, антитела к матричным металлопротеиназам-1 (ММР-1) а также полимерная иммуногистохимическая система визуализации EnVision (ДАКО, США) в соответствии с рекомендациями производителей реагентов. В качестве оптически плотной метки, визуализирующей продукт иммуногистохимической реакции, использовался диаминобензидин. После проведения иммуногистохимической реакции гистологические препараты докрашивались гематоксилином. Учет результатов иммуногистохимической реакции проводился с использованием светооптического бинокулярного микроскопа Axioscope A1 (Carl Zeiss, Германия), TGF- $\beta_1$ , FGF-2, коллаген I и ММР-1-позитивные клетки имели отчетливое коричневое окрашивание. По степени окрашивания выделяли клетки с сильной, средней и слабой экспрессией. В анализ включались только клетки с сильной и средней экспрессией. В 9 полях зрения миокарда левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ) каждой крысы в проводимом эксперименте рассчитывался индекс экспрессии (ИЭ) — количество позитивных клеток в 1 мм<sup>2</sup> миокарда. Площадь 1 поля зрения с учетом увеличения микроскопа составляла 0,088 мм<sup>2</sup> (из расчета: длина изображения 0,355 мм, умноженная на ширину изображения 0,248 мм).

**Результаты и их исследования.** Анализ результатов исследования показал, что через 2 часа от начала острого эксперимента миокард экспериментальных животных подвергался значительным морфологическим изменениям на фоне выраженной «цитокиновой бури». Интересно отметить, что острое ремоделирование миокарда и сосудов при моделировании острого адренергического и холинергического стресса протекало по-разному.

В контрольной точке 2 часа в ЛЖ при АС объем ВКП (рис. 1) увеличился незначительно: с  $6,83 \pm 0,30$  об.% в контроле до  $8,6 \pm 1,39$  об.% ( $p > 0,05$ ), а при ХС отмечалось достоверное увеличение объема ВКП с  $6,83 \pm 0,30$  об.% в контроле до  $8,72 \pm 0,06$  об.% ( $p < 0,05$ ). В ПЖ как при АС, так и при ХС объем ВКП увеличивался, причем при ХС в значительно большей степени — с  $6,09 \pm 0,33$  об.%

в контроле до  $14,78 \pm 0,80$  об. % ( $p < 0,05$ ), тогда как при АС — с  $6,09 \pm 0,33$  об. % в контроле до  $8,29 \pm 0,80$  об. % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, через 2 часа от начала эксперимента отек внеклеточного пространства миокарда при ХС был значительно больше, чем при АС, особенно в ПЖ.

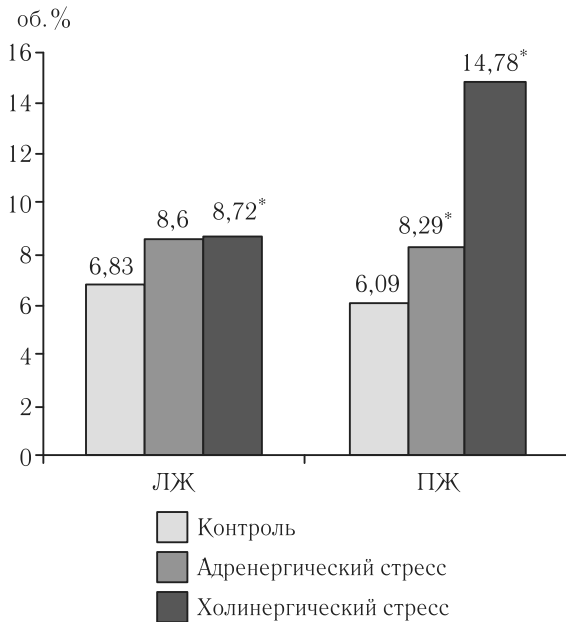


Рис. 1. Изменение объема ВКП в миокарде ЛЖ и ПЖ через 2 часа от начала острого адренергического и холинергического стресса.

\* Различия по сравнению с контрольной серией достоверны ( $p < 0,05$ ).

При обоих вариантах стресса достоверно нарастала плотность коллагена (набухание коллагена, появление новых волокон коллагена) как в ЛЖ, так и в ПЖ. Однако плотность коллагена в контрольной точке 2 часа при АС была несколько выше в ЛЖ ( $20,5 \pm 1,50$  об. %) по сравнению с ХС ( $17,39 \pm 0,99$  об. %;  $p = 0,087$ ) и значительно выше в ПЖ при АС ( $25,81 \pm 1,39$  об. %) по сравнению с ХС ( $16,87 \pm 0,97$  об. %;  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

При АС через 2 часа после введения адреналина плотность коллагена в обоих желудочках сердца экспериментальных животных была почти в 3 раза больше значений контрольной серии ( $p < 0,05$ ). При ХС плотность коллагена более чем в 2 раза выше как в ПЖ, так и в ЛЖ по сравнению с контролем.

Плотность КМЦ (рис. 3) уменьшилась как при АС, так и при ХС, причем плотность КМЦ в ПЖ уменьшилась более значительно, чем в ЛЖ: так в контрольной точке 2 часа плотность КМЦ в ЛЖ при АС составила  $65,30 \pm 1,87$  об. %, а в ПЖ —  $60,79 \pm 1,56$  об. % ( $p = 0,067$ ). При ХС через 2 часа плотность КМЦ в ЛЖ уменьшилась до  $69,88 \pm 1,46$  об. %, тогда как в ПЖ до  $59,64 \pm 2,30$  об. % ( $p < 0,05$ ).

Столь значительное уменьшение плотности КМЦ в ПЖ при обоих вариантах стресса, вероятно, можно объяснить увеличением плотности внеклеточного матрикса: при АС в основном за счет увеличения коллагена, при ХС за счет значительного увеличения как плотности коллагена, так и объема ВКП.

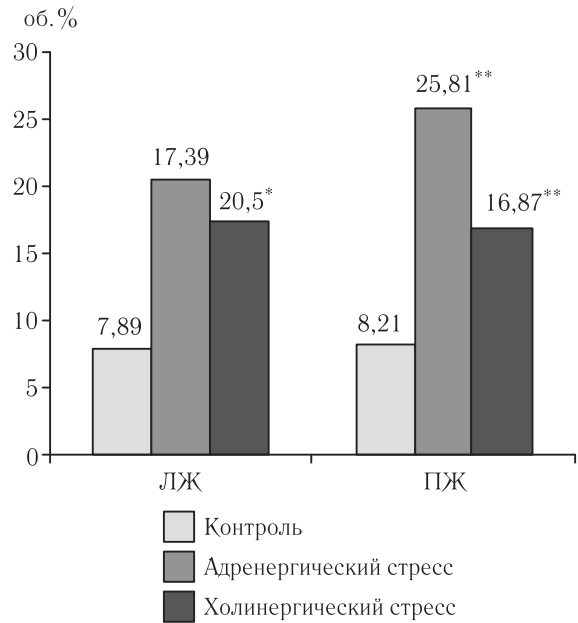


Рис. 2. Изменение плотности коллагена в миокарде ЛЖ и ПЖ через 2 часа от начала острого адренергического и холинергического стресса.

\* Различия по сравнению с контрольной серией достоверны ( $p < 0,05$ ); \*\* различия между АС и ХС достоверны ( $p < 0,05$ ).

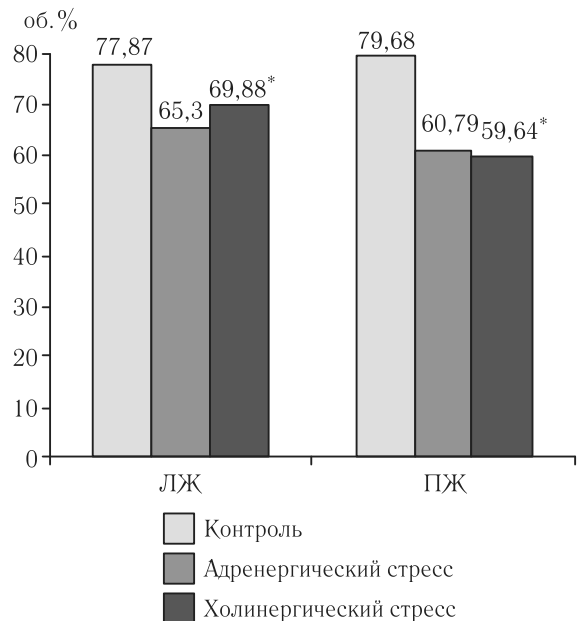


Рис. 3. Изменение плотности КМЦ в миокарде ЛЖ и ПЖ через 2 часа от начала острого адренергического и холинергического стресса.

\* Различия по сравнению с контрольной серией достоверны ( $p < 0,05$ ).

Анализ данных иммуногистохимического блока исследований показал, что как при АС, так и при ХС

через 2 часа появились позитивные клетки (макрофаги) с экспрессией основного фактора роста фибробластов FGF-2, количество которых было практически одинаково при обоих вариантах стресса. ИЭ клетками FGF-2 при АС в контрольной точке 2 часа в ЛЖ составил 26,8 кл./мм<sup>2</sup>, а в ПЖ — 26,3 кл./мм<sup>2</sup>. При ХС в контрольной точке 2 часа ИЭ FGF-2 был равен 21,8 кл./мм<sup>2</sup> в ЛЖ, а в ПЖ — 23 кл./мм<sup>2</sup>.

ИЭ эндотелиоцитов по выработке FGF-2 был больше при АС. Так, ИЭ эндотелиоцитов в ЛЖ составил при АС 1,9 кл./мм<sup>2</sup>, а при ХС 0,6 кл./мм<sup>2</sup> ( $\chi^2=10,839$ ,  $\rho=0,001$ ). В ПЖ индекс экспрессии эндотелиоцитов с сильной и средней экспрессией FGF-2 составил 1,6 кл./мм<sup>2</sup> при АС и 0,3 кл./мм<sup>2</sup> при ХС ( $\chi^2=5,855$ ,  $\rho=0,016$ ).

Таким образом, выработка FGF-2 позитивными клетками миокарда при АС и ХС примерно одинакова, но количество эндотелиоцитов, вырабатывающих FGF-2, больше при АС.

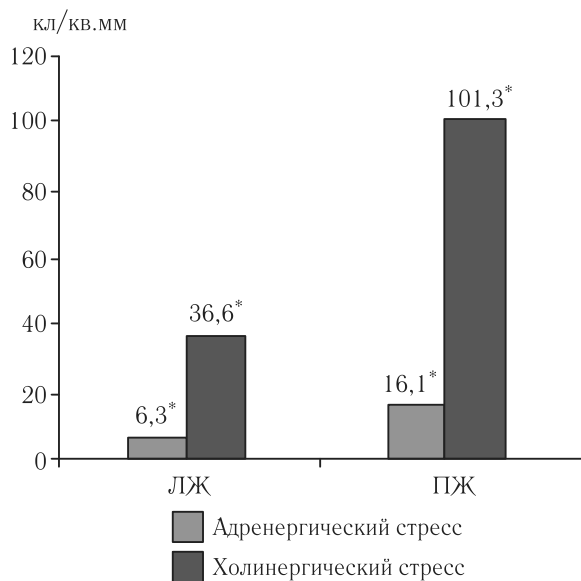


Рис. 4. Индекс экспрессии TGF- $\beta_1$  (клет./мм<sup>2</sup>) клетками в миокарде ЛЖ и ПЖ через 2 часа от начала острого адренергического и холинергического стресса.

\* Различия между АС и ХС достоверны ( $\rho < 0,05$ ).

Экспрессия трансформирующего фактора роста фибробластов TGF- $\beta_1$  при АС была значительно меньше, чем при ХС. Так, в ЛЖ ИЭ был равен 6,3 кл./мм<sup>2</sup> при АС, а при ХС — 36,6 кл./мм<sup>2</sup> ( $\chi^2=10,651$ ,  $\rho=0,001$ ). В ПЖ при АС ИЭ клетками был равен 16,1 кл./мм<sup>2</sup>, тогда как при ХС он составлял 101,3 кл./мм<sup>2</sup> ( $\chi^2=27,696$ ,  $\rho=0,0001$ ).

Таким образом, как в ЛЖ, так и в ПЖ выработка TGF- $\beta_1$  при ХС была больше, чем при АС, в 5,8 раза в ЛЖ и в 6,3 раза в ПЖ.

Отмечено, что как при АС, так и при ХС в обоих желудочках TGF- $\beta_1$  вырабатывали и эндотелиоциты.

При этом ИЭ эндотелиоцитами TGF- $\beta_1$  был значительно больше при ХС. Так, при АС в ЛЖ индекс сильной и средней экспрессии TGF- $\beta_1$  эндотелиоцитами был равен 1,3 кл./мм<sup>2</sup>, а при ХС — 4,4 кл./мм<sup>2</sup> ( $\chi^2=8,151$ ,  $\rho=0,004$ ). В ПЖ наблюдалась аналогичная картина — ИЭ эндотелиоцитами TGF- $\beta_1$  при АС составил 0,9 кл./мм<sup>2</sup>, а при ХС — 6 кл./мм<sup>2</sup> ( $\chi^2=6,143$ ,  $\rho=0,013$ ).

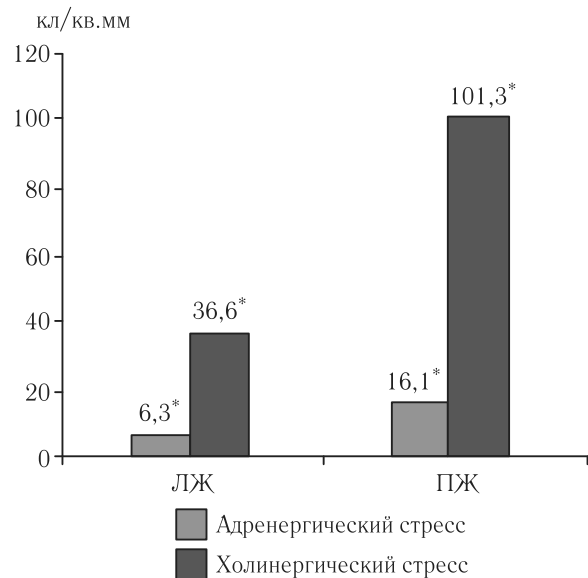


Рис. 5. Индекс экспрессии коллагена I типа (клет./мм<sup>2</sup>) клетками в миокарде ЛЖ и ПЖ через 2 часа от начала острого адренергического и холинергического стресса.

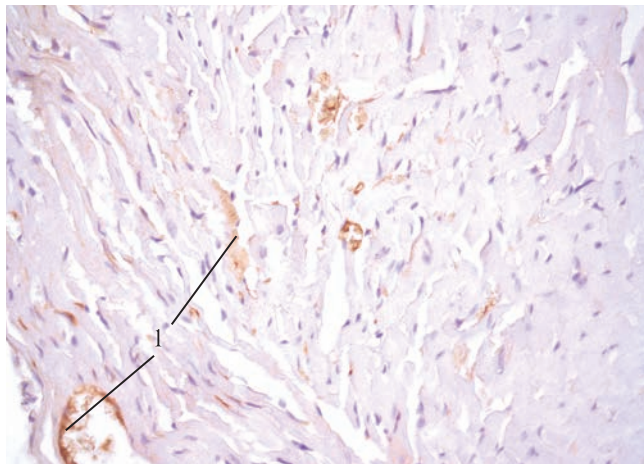
\* Различия между АС и ХС достоверны ( $\rho < 0,05$ ).

Таким образом, при ХС наблюдалось не только большее количество клеток, экспрессирующих TGF- $\beta_1$ , но и значительно большее количество эндотелиоцитов, синтезирующих TGF- $\beta_1$ , по сравнению с АС.

Анализ синтеза коллагена I показал, что через 2 часа при АС практически не вырабатывается коллаген I типа, только в ПЖ отмечено небольшое количество клеток (1,6 кл./мм<sup>2</sup>), вырабатывающих коллаген I. При ХС наблюдалось значительное количество клеток, экспрессирующих коллаген I: в ЛЖ — 22,4 кл./мм<sup>2</sup>, в ПЖ — 26,1 кл./мм<sup>2</sup> (по сравнению с АС  $\chi^2=13,950$ ,  $\rho=0,001$ ).

Кроме того, при ХС в предыдущих исследованиях [2] нами был выявлен синтез большого количества TGF- $\beta_1$  и, как следствие, наблюдались эндотелиоциты, трансформировавшиеся в эндотелиоциты-«фибробласты», способные вырабатывать коллаген I типа (рис. 6).

Создается впечатление, что при ХС более выражены фибротические процессы и более выражено поражение сосудов, так как именно при этом стрессе в большей степени происходит трансформация



**Рис. 6.** Миокард левого желудочка через 2 часа после однократного введения прозерина. Иммуногистохимическая реакция, ув. 400, коллаген I типа окрашен маркером (DAB) в коричневый цвет. 1 — эндотелиоциты с экспрессией коллагена I.

эндотелиоцитов (по механизму эндотелиально-мезенхимальной трансформации) [3–8].

Исследование экспрессии MMP-1 показало, что в контрольной точке 2 часа выработка MMP-1 при АС не наблюдалась, тогда как при ХС индекс экспрессии MMP-1 был равен в ЛЖ 3,5 кл./мм<sup>2</sup>, а в ПЖ — 4,6 кл./мм<sup>2</sup>. Видимо, поэтому плотность коллагена в желудочках была несколько меньше при ХС по сравнению с АС.

**Заключение.** Исследование показало, что острое ремоделирование миокарда и фиброгенез миокарда

и сосудов миокарда при различных вариантах острого стресса имеют свои особенности:

— как при АС, так и при ХС уменьшается плотность кардиомиоцитов, причем в большей степени в ПЖ при обоих вариантах стресса;

— плотность ВКП значительно больше увеличивается при ХС, особенно в ПЖ;

— плотность коллагена значительно увеличивает в обоих желудочках как при холинергическом, так и адренергическом стрессе. Однако увеличение плотности коллагена при АС больше;

— экспрессия основного фактора роста фибробластов увеличивается одинаково в обоих желудочках при ХС и АС, однако число эндотелиоцитов, вырабатывающих FGF-2, при АС в 3 раза больше в сосудах обоих желудочков по сравнению с ХС;

— при ХС в миокарде обоих желудочков экспериментальных животных TGF-β<sub>1</sub> вырабатывается больше, нежели при АС, в 5,8 раза в ЛЖ и в 6,3 раза — в ПЖ;

— при ХС эндотелиоцитов, вырабатывающих TGF-β<sub>1</sub>, становится в 3,5 раза больше в ЛЖ и в 5,5 раза в ПЖ по сравнению с АС, что, вероятно, способствует большему изменению сосудов миокарда при ХС по сравнению с АС;

— синтез коллагена I значительно больше при ХС, нежели при АС. Металлопротеиназа-1 практически не вырабатывается при АС, и найдены единичные позитивные клетки, экспрессирующие MMP-1, при ХС.

### Литература

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство. — М.: Медицина, 1990. — С. 204–205.
2. Рубанова М. П., Вебер В. Р., Жмайлова С. В., Губская П. М., Кулик Н. А., Евсеев М. Е. Сравнительный анализ экспрессии фактора роста TGF-β<sub>1</sub> и синтеза коллагена при адренергическом и холинергическом стрессе в эксперименте // Мат-лы VII Национального конгресса терапевтов. — М., 2012. — С. 176–177.
3. Biernacka A., Frangogiannis N. G. Aging and Cardiac Fibrosis // Aging and Disease. — 2011. — Vol. 2, № 2. — P. 158–173.
4. Yoshimatsu Y., Watabe T. Roles of TGF-β Signals in Endothelial-Mesenchymal Transition during Cardiac Fibrosis // International Journal of Inflammation. — 2011. — Vol. 10. — P. 1–8.
5. Mihira H., Suzuki H. I., Akatsu Y., Yoshimatsu Y., Igarashi T., Miyazono K., Watabe T. TGF-β-induced mesenchymal transition of MS-1 endothelial cells requires Smad-dependent cooperative activation of Rho signals and MRTF-A // J. Biochem. — 2012. — Vol. 151 (2). — P. 145–156.
6. Medici D., Potenta S., Kalluri R. Transforming growth factor-β<sub>2</sub> promotes Snail-mediated endothelial-mesenchymal transition through convergence of Smad-dependent and Smad-independent signalling // Biochem. J. — 2011. — Vol. 438. — P. 515–520.
7. Ghosh A. K., Nagpal V., Covington J. W., Michaels M. A., Vaughan D. E. Molecular basis of cardiac endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT): differential expression of microRNAs during EndMT // Cell Signal. — 2012. — Vol. 24 (5). — P. 1031–1036.
8. Velazquez P. S., Li Z., Jimenez S. A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders // Am. J. Pathol. — 2011. — Vol. 179 (3). — P. 1074–1080.

Поступила в редакцию: 19.03.2014 г.

Контакт: Жмайлова Светлана Викторовна, zhmailova.svetlana@yandex.ru

### Коллектив авторов:

Вебер Виктор Робертович — чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., директор Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, адрес: 173003, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41; тел. (8162) 62-72-44. e-mail: viktor.veber@novsu.ru

Лобзин Юрий Владимирович — академик РАН, д.м.н., проф. директор научно-исследовательского института детских инфекций

ФМБА России, адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; тел. (812) 234-96-91, e-mail: niidi@niidi.ru  
*Рубанова Марина Павловна* — д.м.н., проф. Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, адрес: 173020, Великий Новгород, ул. Державина, 6; тел. (8162) 67-14-85, e-mail: kafpdo@mail.ru  
*Губская Прасковья Михайловна* — к.м.н. Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, адрес: 173020 Великий Новгород, ул. Державина, 6; тел. (8162) 67-14-85, e-mail: kafpdo@mail.ru  
*Жмайлова Светлана Викторовна* — д.м.н., доцент Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, адрес: 173020, Великий Новгород, ул. Державина, 6; тел. (8162) 67-14-85, e-mail: zhmailova.svetlana@yandex.ru  
*Карев Владимир Евгеньевич* — к.м.н., Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; тел. (812) 234-60-04, e-mail: vadimkarev@yandex.ru  
*Румянцев Егор Евгеньевич* — аспирант Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, адрес: 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская д. 41, тел. +7 9062047897, e-mail: gogathejedi@gmail.com  
*Атаев Исмаил Атаевич* — ординатор Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, адрес: 173020, Великий Новгород, ул. Державина, 6; тел. +79318502019, e-mail: kafpdo@mail.ru.  
*Евсеев Михаил Евгеньевич* — аспирант Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, адрес: 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская д. 41, тел. +7 9095662756, e-mail: kafpdo@mail.ru

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

УДК 621.014.46

## КРАТКОСРОЧНОЕ ВЛИЯНИЕ КОЛЛОИДНОГО СЕРЕБРА НА ФУНКЦИЮ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА *IN VIVO*

<sup>1</sup>И. Г. Бондаренко, <sup>2</sup>М. Пунивалу, <sup>2</sup>А. К. Эсламиния

<sup>1</sup>Межотраслевой инженеринговый центр «Человек и Природа», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Медицинский Университет Океании, Апия, Самоа

## SHORT-TERM EFFECTS OF COLLOIDAL SILVER ON THE FUNCTION OF HUMAN BLOOD NEUTROPHILS *IN VIVO*

<sup>1</sup>I. G. Bondarenko, <sup>2</sup>M. Punivalu, <sup>2</sup>Iris K. Eslaminia

<sup>1</sup>Interdisciplinary engineering center «Man and Nature», St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Oceania University of Medicine, Apia, Samoa

© Коллектив авторов, 2014 г.

Исследованы краткосрочные эффекты коллоидного серебра при его приеме внутрь (1 раз в сутки по 150 мкг в течение 3 дней) на функцию нейтрофильных гранулоцитов крови практически здоровых добровольцев (n=30). Оценивали общее число лейкоцитов, морфологическую картину крови (окраска мазков по Wright), а также активность миелопероксидазы (МПО) и содержание лизосомальных катионных белков (ЛКБ) в нейтрофилах полуколичественными цитохимическими методами. Установлено, что уже через два часа после приема коллоидного серебра возрастает число лейкоцитов и абсолютное количество нейтрофилов, причем величины, полученные на второй и третий день наблюдения, достоверно ( $p < 0,05$ ) превышают соответствующие показатели каждого предыдущего дня. Активность МПО, оцениваемая по среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК), также возрастает после приема серебра. При этом активность МПО, отмеченная на третий день наблюдения как до, так и после приема серебра, достоверно превышает ( $p < 0,05$ ) базальные величины первого дня. Суммарное содержание ЛКБ в нейтрофилах после приема серебра недостоверно ( $p > 0,05$ ) отличается от базального уровня в каждый день опыта. Однако абсолютное количество нейтрофилов с низкой активностью МПО или низким содержанием ЛКБ (1+) снижается ( $p < 0,05$ ), а число их с высокой активностью МПО или высоким содержанием ЛКБ (3+) значительно возрастает ( $p < 0,05$ ) на фоне приема серебра. Показано, что коллоидное серебро при краткосрочном приеме внутрь в небольших дозах способно стимулировать как кислородзависимые, так и кислороднезависимые механизмы, обеспечивающие микробицидность нейтрофилов. Указанная функциональная стимуляция происходит на фоне увеличения числа лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов в крови, что в совокупности может служить одним из объяснений благоприятных системных эффектов серебра при инфекционных процессах.

**Ключевые слова:** коллоидное серебро, нейтрофилы, миелопероксидаза, лизосомальные катионные белки.

Short-term effects of colloidal silver taken orally (150 µg once a day for 3 days) on the function of the blood neutrophilic granulocytes have been studied in healthy volunteers (n=30). Total white blood cell (WBC) count and WBC differential count (Wright staining of the blood smears) have been analysed, as well as myeloperoxidase (MPO) activity and total lysosomal cationic proteins (LCP) level as assessed by semi-quantitative cytochemical evaluation. Total WBC and absolute neutrophil count were found to be elevated already in 2 hr after the silver intake, the values registered on the days 2 and 3 of the study being higher than those of each previous day ( $p < 0,05$ ). MPO activity (assessed by mean cytochemical coefficient) increases after the intake of colloidal silver. MPO values on the day 3 of the study, both before and after silver intake, are found to be higher ( $p < 0,05$ ) than the basal value of the day 1. Total LCP content after the silver intake does not differ ( $p > 0,05$ ) from basal values on each of the study days. However, the count of the neutrophils with low (1+) MPO activity or LCP content decreases ( $p < 0,05$ ), while the amount of those with high (3+) MPO activity or LCP content increases ( $p < 0,05$ ) after the intake of silver. Thus, colloidal silver, when taken orally at a small dose for a short period, can stimulate both oxygen-dependent and oxygen-independent microbicidal mechanisms of blood neutrophils. This may account for systemic beneficial effects of colloidal silver in infectious diseases.

**Key words:** colloidal silver; neutrophils; myeloperoxidase; lysosomal cationic proteins.

**Введение.** Серебро использовалось в течение многих столетий для профилактики и лечения различных инфекционных процессов, таких как воспалительные

заболевания глаз у новорожденных, холера, дизентерия, а также раневые инфекции [1]. Различные формы серебра (ионизированное, коллоидное, ассоцииро-

ванное с белками) проявляют выраженную антибактериальную [2–4], антипротозойную [5] и антивирусную активность *in vitro* [6], в том числе способность ингибировать репликацию ВИЧ-1 [7]. Микробицидное действие серебра, в особенности его наночастиц, связывают с повышением проницаемости плазматической мембраны микроорганизмов-мишеней, нарушением функции мембраноассоциированных ионных каналов, синтеза АТФ и репликации ДНК [8].

Указанные нарушения, тем не менее, не могут полностью объяснять благоприятные эффекты коллоидного серебра при инфекционных процессах *in vivo* при его введении внутрь, внутримышечно или внутривенно. Нами было выдвинуто предположение о возможном активирующем воздействии коллоидных частиц серебра, фагоцитируемых нейтрофильными лейкоцитами крови, на миелопероксидазу (МПО) — ключевой антимикробный фермент нейтрофилов, и получено предварительное подтверждение его справедливости [9]. МПО является компонентом первичных гранул нейтрофилов, необходимым для уничтожения поглощенных микроорганизмов посредством продуктов катализируемых ею реакций (гипохлорита, хлораминов, а также активных форм кислорода и азота-оксида азота, синглетного кислорода, гидроксил-радикала и озона) [10, 11].

Задачами настоящей работы явились цитохимическое исследование краткосрочного влияния коллоидного серебра на активность МПО, а также содержания лизосомальных катионных белков (ЛКБ) в нейтрофилах крови — показателя состояния их кислороднезависимых антимикробных механизмов [12] — у практически здоровых лиц.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовали 30 практически здоровых лиц (16 мужчин в возрасте 22–41 год, и 14 женщин в возрасте 20–44 года). Все добровольцы дали письменное согласие на участие в работе. Критериями допуска их к участию были: проживание в месте проведения исследования более 1 года, отсутствие острых заболеваний на момент исследования и хронических воспалительных процессов в анамнезе. Критерием недопущения к участию в проекте для женщин была беременность. Программа исследования была утверждена Комиссией по исследовательской этике Медицинского университета Океании.

Все участники принимали внутрь натошак 15 мл коммерческого раствора коллоидного серебра, полученного путем электролиза (производство Blue Springs, Самоа) в концентрации 10 мг/л однократно ежедневно с 9 до 10 часов утра на протяжении 3 дней. За 5–10 минут до приема серебра и через 2 часа после него у каждого обследуемого ежедневно

забирали пробы капиллярной крови из пальца для определения общего количества лейкоцитов (анализатор HemoCue® WBC system, Швеция) и приготовления трех мазков. Последние высушивали на воздухе не менее 1 часа, после чего один мазок окрашивали для оценки морфологической картины крови по Wright, в другом выявляли активность МПО (КФ 1.11.1.7) минимально модифицированным методом Graham и Karnovsky [13] с докраской ядер 0,1% раствором метилового зеленого после очистки от примеси метилового фиолетового, в третьем выявляли ЛКБ нейтрофилов методом Шубича [14] (1974) в минимальной модификации (с применением раствора бромфенолового синего в 0,05 М трис-HCl-буфере вместо боратного буфера). Использовали краситель Wright, 3,3'-диаминобензидин, метиловый зеленый, бромфеноловый синий, трис и нейтральный красный производства Sigma Aldrich, Австралия.

Интенсивность окрашивания, характеризующего активность МПО и содержание ЛКБ, оценивали полуколичественно (низкая, средняя, высокая) в 100 нейтрофилах на один мазок крови. Средний цитохимический коэффициент [15] рассчитывали по формуле:  $(1a + 2b + 3c)/100$ , где a, b и c — количество клеток, соответственно, с низкой, средней и высокой интенсивностью окрашивания; 1, 2 и 3 — коэффициенты.

Характер распределения данных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий между показателями определяли на основании парного теста Стьюдента. Для автоматизированной обработки данных использовали пакет статистических программ Medcalc® (Бельгия). Воспроизводимость морфологического и полуколичественного цитохимического анализа оценивали при исследовании мазков крови параллельно двумя специалистами «слепым» методом (сплошная нумерация в качестве маркировки мазков). Степень согласованности результатов, полученных обоими специалистами, выражали в процентах отклонения от средних арифметических значений каждого подсчитанного параметра и с помощью каппа-показателя [16].

**Результаты исследования.** Несмотря на небольшой объем выборки, все проанализированные параметры, согласно критерию Колмогорова–Смирнова, подчинялись законам нормального распределения. На этом основании достоверность различий между показателями можно было оценивать по парному тесту Стьюдента.

Изменения количества и состава лейкоцитов в крови обследуемых лиц под влиянием коллоидного

серебра суммированы в табл. 1. Статистически достоверными ( $p < 0,05$ ) оказались:

а) увеличение общего количества лейкоцитов и абсолютного количества сегментоядерных нейтрофилов на протяжении каждого дня опыта после приема серебра;

мента. Указанные достоверные изменения ( $p < 0,05$ ) отмечались каждый день после приема препарата в сравнении с исходными величинами. Более того, абсолютное количество нейтрофилов с низкой активностью МПО на третий день опыта как до, так и после приема серебра было существенно ( $p < 0,01$ ) ни-

Таблица 1

Изменения количества и состава нейтрофилов крови под влиянием коллоидного серебра ( $M \pm m$ )

| Параметры  | Дни исследования  |                      |                   |                      |                   |                      |
|--|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
|  | день 1            |                      | день 2            |                      | день 3            |                      |
|  | до приема серебра | после приема серебра | до приема серебра | после приема серебра | до приема серебра | после приема серебра |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$                  | 5,65 $\pm$ 0,63   | 5,95 $\pm$ 0,71      | 6,61 $\pm$ 0,72   | 7,25 $\pm$ 0,80      | 8,31 $\pm$ 0,91   | 9,84 $\pm$ 0,98      |
| Сегментоядерные нейтрофилы, %                      | 65,32 $\pm$ 6,12  | 66,21 $\pm$ 6,71     | 66,74 $\pm$ 7,14  | 69,33 $\pm$ 7,05     | 68,86 $\pm$ 7,11  | 63,44 $\pm$ 7,22     |
| Сегментоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 3,68 $\pm$ 0,43   | 3,93 $\pm$ 0,47      | 3,89 $\pm$ 0,53   | 4,44 $\pm$ 0,58      | 5,74 $\pm$ 0,61   | 6,32 $\pm$ 0,70      |
| Палочкоядерные нейтрофилы, %                       | 0,20 $\pm$ 0,48   | 0,17 $\pm$ 0,38      | 0,18 $\pm$ 0,31   | 0,21 $\pm$ 0,44      | 0,19 $\pm$ 0,41   | 0,20 $\pm$ 0,43      |
| Палочкоядерные нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$  | 0,01 $\pm$ 0,03   | 0,01 $\pm$ 0,02      | 0,01 $\pm$ 0,03   | 0,01 $\pm$ 0,02      | 0,02 $\pm$ 0,04   | 0,03 $\pm$ 0,04      |

Примечания. 1. Различия между количеством лейкоцитов до и после приема серебра в течение каждого дня опыта достоверны ( $p < 0,05$ ).

2. Различия между количеством лейкоцитов до и после приема серебра в каждый последующий день опыта, соответственно, достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями предыдущего дня.

3. Различия между абсолютным количеством сегментоядерных нейтрофилов до и после приема серебра в течение каждого дня опыта достоверны ( $p < 0,05$ ).

4. Различия между абсолютным количеством сегментоядерных нейтрофилов до и после приема серебра в каждый последующий день опыта, соответственно, достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями предыдущего дня.

б) увеличение общего количества лейкоцитов и абсолютного количества сегментоядерных нейтрофилов (как до, так и после приема серебра) каждый последующий день наблюдения по сравнению с показателями предыдущего дня.

Изменения активности МПО в сегментоядерных нейтрофилах, сопровождающие прием коллоидного серебра, суммированы в табл. 2. Установлено, что активность фермента, оцениваемая на основании СЦК, повышается достоверно ( $p < 0,05$ ) после приема коллоидного серебра на первый день наблюдения, но не на второй ( $p > 0,05$ ) и не на третий ( $p > 0,05$ ) дни. Тем не менее, активность МПО после трех дней приема препарата достоверно возрастает ( $p < 0,05$ ) на третий день опыта как до, так и после приема серебра по сравнению с показателями первого дня.

Помимо изменений суммарной активности МПО, прием серебра сопровождался функциональными сдвигами внутри популяции циркулирующих гранулоцитов: снижением абсолютного числа нейтрофилов с низкой (1+) активностью МПО и повышением количества клеток с высокой (3+) активностью фер-

же, а число клеток с высокой активностью МПО — значительно ( $p < 0,01$ ) выше, чем названные показатели в первый день наблюдения.

Изменения содержания ЛКБ в сегментоядерных нейтрофилах на фоне приема коллоидного серебра представлены в табл. 3. Общее содержание ЛКБ, выраженное в виде СЦК, достоверно не менялось ( $p > 0,05$ ) после приема препарата на протяжении каждого дня наблюдения. Тем не менее, как и в случае МПО, прием серебра сопровождался функциональными сдвигами уровня циркулирующих ЛКБ-содержащих гранулоцитов: снижением абсолютного числа нейтрофилов с низким (1+) уровнем ЛКБ и повышением количества клеток с высоким (3+) их содержанием. Указанные достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения отмечались каждый день после приема препарата. Абсолютное количество нейтрофилов с низким уровнем ЛКБ на третий день опыта как до, так и после приема серебра было значительно ( $p < 0,05$ ) ниже, а число клеток с высоким их содержанием — существенно ( $p < 0,05$ ) выше, чем названные величины в первый день наблюдения.



Таблица 2

**Изменения количества сегментоядерных нейтрофилов крови и активности миелопероксидазы в них под влиянием коллоидного серебра ( $M \pm m$ )**

| Параметры  | Дни исследования  |                      |                   |                      |                   |                      |
|--|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
|  | день 1            |                      | день 2            |                      | день 3            |                      |
|  | до приема серебра | после приема серебра | до приема серебра | после приема серебра | до приема серебра | после приема серебра |
| СЦК, усл. ед.  | 1,98±0,21         | 2,39±0,20            | 2,35±0,19         | 2,62±0,21            | 2,55±0,24         | 2,65±0,25            |
| Количество нейтрофилов с низкой (1+) активностью МПО, $\times 10^9/\text{л}$   | 0,98±0,11         | 0,56±0,06            | 0,57±0,07         | 0,21±0,03            | 0,40±0,05         | 0,33±0,04            |
| Количество нейтрофилов со средней (2+) активностью МПО, $\times 10^9/\text{л}$ | 1,58±0,16         | 1,35±0,18            | 1,34±0,14         | 1,20±0,12            | 1,77±0,18         | 1,63±0,17            |
| Количество нейтрофилов с высокой (3+) активностью МПО, $\times 10^9/\text{л}$  | 0,81±0,09         | 2,00±0,21            | 1,92±0,20         | 2,87±0,31            | 3,54±0,39         | 4,57±0,53            |

Примечания: 1. Различия между СЦК до и после приема серебра достоверны в первый ( $p < 0,05$ ), но не на второй ( $p < 0,05$ ) и не на третий дни опыта.

2. Различия между СЦК как до, так и после приема серебра на третий день и в первый день опыта достоверны ( $p < 0,05$ ).

3. Различия между абсолютным количеством сегментоядерных нейтрофилов с низкой (1+) активностью МПО до и после приема серебра в течение каждого дня опыта достоверны ( $p < 0,05$ ).

4. Различия между абсолютным количеством сегментоядерных нейтрофилов с высокой (3+) активностью МПО до и после приема серебра в течение каждого дня опыта достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Изменения количества сегментоядерных нейтрофилов крови и содержания лизосомальных катионных белков в них под влиянием коллоидного серебра ( $M \pm m$ )**

| Параметры  | Дни исследования  |                      |                   |                      |                   |                      |
|--|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|
|  | день 1            |                      | день 2            |                      | день 3            |                      |
|  | до приема серебра | после приема серебра | до приема серебра | после приема серебра | до приема серебра | после приема серебра |
| СЦК, условные единицы  | 2,31±0,22         | 2,41±0,23            | 2,33±0,21         | 2,44±0,25            | 2,35±0,22         | 2,47±0,24            |
| Количество нейтрофилов с низким (1+) содержанием ЛКБ, $\times 10^9/\text{л}$   | 0,56±0,06         | 0,41±0,05            | 0,86±0,09         | 0,39±0,03            | 0,69±0,07         | 0,39±0,05            |
| Количество нейтрофилов со средним (2+) содержанием ЛКБ, $\times 10^9/\text{л}$ | 1,30±0,14         | 1,52±0,16            | 1,34±0,14         | 1,58±0,16            | 2,34±0,24         | 2,68±0,27            |
| Количество нейтрофилов с высоким (3+) содержанием ЛКБ, $\times 10^9/\text{л}$  | 1,61±0,27         | 1,98±0,29            | 1,90±0,30         | 2,31±0,34            | 2,68±0,37         | 3,46±0,45            |

Примечания: 1. Различия между СЦК до и после приема серебра в течение каждого дня опыта не достоверны ( $p > 0,05$ ).

2. Различия между абсолютным количеством сегментоядерных нейтрофилов с низким (1+) содержанием ЛКБ до и после приема серебра в течение каждого дня опыта достоверны ( $p < 0,05$ ).

3. Различия между абсолютным количеством сегментоядерных нейтрофилов с высоким (3+) содержанием ЛКБ до и после приема серебра в течение каждого дня опыта достоверны ( $p < 0,05$ ).

Не выявлено различий ( $p > 0,05$ ) по всем проанализированным параметрам между мужчинами и женщинами, участвовавшими в настоящем исследовании.

Сравнение результатов микроскопии, полученных двумя специалистами независимо друг от друга, выявило весьма незначительное (3–7%) расхождение

количественных показателей. Применение каппа-критерия позволило установить высокую (84–89%) степень согласованности обеих серий указанных независимых результатов как при морфологической оценке лейкоцитов (окраска мазков крови по Wright), так и при их полуколичественном цитохимическом анализе (МПО, ЛКБ).

Необходимо отметить, что прием коллоидного серебра не сопровождался никакими неблагоприятными побочными эффектами ни у одного из добровольцев.

**Обсуждение результатов.** Участники настоящего исследования принимали коллоидное серебро в небольшом количестве (150 мкг/сут однократно) на протяжении трех дней, что соответствует обычной длительности его профилактического или лечебного приема в начале, например, острой респираторной инфекции. Указанная суточная доза коллоидного серебра была во много раз ниже, чем та, на фоне которой развиваются минимальные проявления токсичности в эксперименте [17]. Примечательно, что даже кратковременное воздействие малых доз препарата сопровождалось выраженной активацией лейкоцитов, в частности нейтрофилов, у всех обследованных. Преходящее увеличение количества лейкоцитов в крови здоровых лиц и при экспериментальных бактериальных инфекциях (в том числе при сепсисе) под влиянием коллоидного серебра было описано еще в начале прошлого века [18, 19]. Более того, Bechhold [19] доказал также способность серебра значительно активировать фагоцитоз бактерий нейтрофилами крови.

Стимуляция фагоцитоза сопровождается продукцией активных форм кислорода. Действительно, Jansson и Harms-Ringdahl [20] продемонстрировали почти четырехкратный рост образования супероксид-аниона человеческими гранулоцитами, инкубированными с ионизированным серебром. При этом, кинетика продукции супероксид-аниона под влиянием серебра была сходной с таковой под действием классического активатора фагоцитоза — форболмиристатацетата. Анализируя возможные механизмы названных эффектов, Jansson и Harms-Ringdahl [20] не обнаружили влияния серебра на активность НАДФН-оксидазы, важнейшего генератора супероксид-аниона в гранулоцитах. Тем не менее, авторы не изучили возможного воздействия серебра на другой ключевой прооксидантный фермент гранулоцитов — миелопероксидазу.

В настоящем исследовании установлено, что коллоидное серебро активирует МПО в нейтрофилах практически здоровых лиц уже через два часа после приема его внутрь. В первый день наблюдения СЦК возрастает на 20,7%, на второй день — на 11,5%, на третий — на 3,9%. Прогрессивное снижение ро-

ста СЦК на протяжении опыта объясняется способом его расчета: нетрудно видеть (см. формулу), что максимальная величина СЦК имеет предел, обусловленный ограничением процента (не более 100%) клеток с высокой (3+) активностью МПО.

Более информативным показателем представляется абсолютное количество гранулоцитов с различной степенью активности фермента — величина, зависящая не только от их процентного содержания, но и от суммарного числа лейкоцитов в крови. Очевидно, что прием коллоидного серебра сопровождается функциональной стимуляцией нейтрофилов: снижением числа клеток с низкой активностью МПО (в первый день — на 42,9%, на второй — на 63,2%, на третий — на 17,5%) и одновременным ростом количества высокоактивных клеток (в первый день — на 146,9%, на второй — на 49,5%, на третий — на 29,1%). Подобная направленность активации под влиянием серебра выявлена и в отношении ЛКБ-содержащих нейтрофилов, хотя и в гораздо меньшей степени, чем для МПО.

Представляет интерес тот факт, что эффекты серебра делятся даже на следующий день после его однократного приема. Такая длительность действия препарата не связана с возможностью кумуляции его в тканях, поскольку металл легко выводится из организма, в основном, с мочой и калом [21]. Интересным представляется постулат Johnston и соавт. [22] о транзитном накоплении в печени наночастиц серебра, всасывающихся из желудочно-кишечного тракта. Несмотря на попытки авторов рассматривать данный феномен исключительно с позиций опасения (хотя и недостаточно обоснованного) по поводу токсичности серебра, их упоминание о возможном участии клеток Купфера в его метаболизме, тем не менее, важно. В рамках настоящего исследования закономерно предположить, что возможная активация клеток Купфера при захватывании ими серебра из портального кровотока может привести к высвобождению цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют созревание нейтрофильных гранулоцитов и выход их из костного мозга в кровь. Совершенно естественно при этом, что такой опосредованный эффект серебра может длиться более суток. Данное предположение нуждается в детальной проверке *in vitro* и *in vivo*.

Таким образом, коллоидное серебро при краткосрочном приеме внутрь в небольших дозах способно стимулировать как кислородзависимые, так и кислороднезависимые механизмы, обеспечивающие микробицидность нейтрофилов крови. Более того, при этом возрастает и абсолютное количество функционально активных нейтрофилов, что в совокупно-

сти может служить одним из объяснений системного воздействия серебра при инфекционных процессах.

Использованные полуколичественные цитохимические методы могут применяться в оценке функциональ-

ного состояния циркулирующих нейтрофилов при исследовании эффектов коллоидного серебра *in vivo*. Независимая оценка их результатов двумя экспертами характеризовалась высокой степенью сходимости данных.

### Литература

1. Lansdown A. B. G. Silver in healthcare: its antimicrobial efficacy and safety in use // *Issues in Toxicology*.— 2010.— № 6.— Cambridge, RSC Publishing, 261 p.
2. Иванов В. Н., Ларионов Г. М., Кулиш Н. И., Лутцева М. А. Некоторые экспериментальные и клинические результаты применения катионов серебра в борьбе с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами // *Серебро в медицине, биологии и технике*.— Новосибирск, Сиб. отд-ние РАМН, 1995.— С. 53–62.
3. Melaiye A., Youngs W. J. Silver and its application as an antimicrobial agent // *Expert Opin. Ther. Patents*.— 2005.— Vol. 15.— P. 125–130.
4. Choi O., Deng K. K., Kim N.-J. et al. The inhibitory effects of silver nanoparticles, silver ions, and silver chloride colloids on microbial growth // *Water Res.*— 2008.— Vol. 42.— P. 3066–3074.
5. Лобзин Ю. В., Свидерский В. Л., Козлов С. С. и др. Воздействие ионизированного серебра на инфузорию *Nyctotherus cordiformis* // *Вестник Российской военно-медицинской академии*.— 2008.— № 1.— С. 101–103.
6. Rentz E. J. Viral pathogens and severe acute respiratory syndrome: oligodynamic Ag<sup>+</sup> for direct immune intervention // *J. Nutr. Environmental Medicine*.— 2003.— Vol. 13 (2).— P. 109–118.
7. Elechiguerra J. L., Burt J. L., Morones J. R. et al. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1 // *J. Nanobiotechnology*.— 2005.— Vol. 3.— P. 6–15.
8. Marambio-Jones C., Hoek E. M. V. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment // *J. Nanoparticle Research*.— 2010.— Vol. 12.— P. 1531–1551.
9. Bondarenko I., Punivalu M., Eslaminia I. K. Effects of colloidal silver on the antimicrobial function of human neutrophilic leukocytes // *J. Traditional Chinese Med.*— 2011.— Vol. 31 (Suppl.).— P. 110.
10. Арнхольд Ю. Свойства, функции и секреция миелопероксидазы человека // *Биохимия*.— 2004.— № 69 (1).— С. 8–15.
11. Klebanoff S. J. Myeloperoxidase: friend and foe // *Journal of Leukocyte Biology*.— 2005.— Vol. 77.— P. 598–625.
12. Кокряков В. Н. Катионные белки лизосом нейтрофильных гранулоцитов при фагоцитозе и воспалении // *Вопр. мед. химии*.— 1990.— № 6.— С. 13–16.
13. Graham R. C., Karnovsky M. J. The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubules of mouse kidney: ultrastructural cytochemistry by a new technique // *J. Histochem. Cytochem.*— 1966.— Vol. 14.— P. 291–302.
14. Шубич М. Г. Выявление катионного белка в цитоплазме лейкоцитов с помощью бромфенолового синего // *Цитология*.— 1974.— № 16 (10).— С. 1321–1322.
15. Astaldi G., Verga L. The glycogen content of the cells of lymphatic leukaemia // *Acta Haematol.*— 1957.— Vol. 17.— P. 129–135.
16. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*.— 1960.— Vol. 20.— P. 37–46.
17. Hadrup N., Lam H. R. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver — A review // *Regulatory Toxicology and Pharmacology*.— 2014.— Vol. 68.— P. 1–7.
18. Van Amber B. G. Colloidal silver in sepsis // *Ann. J. Obstetrics*.— 1916.— Vol. 1.— P. 136–181.
19. Bechhold H. *Colloids in biology and medicine*.— N.Y.: Van Nostrand Publ., 1919.— 464 p.
20. Jansson G., Harms-Ringdahl M. Stimulating effects of mercury and silver ions on the superoxide anion production in human polymorphonuclear leukocytes // *Free Rad. Res. Commun.*— 1993.— Vol. 18.— P. 87–98.
21. Hill J. *Colloidal silver: Medical uses, toxicology and manufacture*.— 3<sup>rd</sup> ed. La Vergne (TN), Clear Springs Press, 2009.— 119 p.
22. Johnston H. J., Hutchison G., Christensen F. M. A review of the *in vivo* and *in vitro* toxicity of silver and gold particulates: Particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity // *Critical Reviews in Toxicology*.— 2010.— Vol. 40.— P. 328–346.

Поступила в редакцию: 06.06.2014 г.

Контакт: Бондаренко Игорь Георгиевич, [ibondarenko@inbox.ru](mailto:ibondarenko@inbox.ru)

### Коллектив авторов:

Бондаренко Игорь Георгиевич — кандидат медицинских наук, зав. лабораторией экологической медицины, Межотраслевой инженерно-информационный центр «Человек и Природа», Россия, 188689, Ленинградская обл., д. Суоранда, ул. Рабочая, д. 14  
тел. +7 951 682-61-06, e-mail: [ibondarenko@inbox.ru](mailto:ibondarenko@inbox.ru)

Пунивалу Моналиса — доктор медицины, Медицинский Университет Океании, Апия, Самоа  
*Monalisa Punivalu, dr. med., Oceania University of Medicine, Apia, Samoa*

Эсламиния Айрис К. — бакалавр наук, Медицинский Университет Океании, Апия, Самоа, *Iris K. Eslaminia, dr. med., Oceania University of Medicine, Apia, Samoa*

УДК 57.086

## ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ОКРАСКИ ЯДЕР КЛЕТОК В ФИКСИРОВАННОМ БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

<sup>1</sup>М. А. Сырцова, <sup>1</sup>Е. А. Колос, <sup>1</sup>В. А. Снегова, <sup>1,2</sup>В. В. Гусельникова

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

## APPLICATION OF DIFFERENT FLUORESCENT DYES FOR THE CELL NUCLEUS STAINING IN A FIXED BIOLOGICAL MATERIAL

<sup>1</sup>M. A. Syrczova, <sup>1</sup>E. A. Kolos, <sup>1</sup>V. A. Snegova, <sup>1,2</sup>V. V. Guselnicova

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine of the North West Branch of the Russian Academy of Medical Science,  
St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St.-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

В настоящее время для окраски ядер клеток различных органов широко применяют флуоресцентные ядерные красители. Несмотря на их большое разнообразие, подбор красителя для конкретного исследования представляет собой сложную задачу, при решении которой необходимо учесть целый ряд параметров, таких как степень конденсации хроматина изучаемых клеток, способ фиксации материала и др. В рамках данной работы изучены особенности окраски флуоресцентными красителями ядер клеток различных органов, фиксированных в цинк-этанол-формальдегиде, 10% формалине, жидкости Буэна. В ходе исследования установлено, что наиболее подходящей фиксацией для выбранных ядерных красителей является цинк-этанол-формальдегид. При использовании формалиновой фиксации в ряде случаев визуализацию реакции ухудшало появление фона. Фиксация в жидкости Буэна оказалась наименее пригодной для окраски флуоресцентными красителями ядер клеток в гистологических срезах. Показана возможность использования ядерных флуоресцентных красителей в сочетании с иммунофлуоресцентными методами окраски.

**Ключевые слова:** ядерные красители, флуорохромы, флуоресцентные красители, флуоресценция.

Fluorescent nuclear dyes are widely applicable to cell nucleus staining in various tissues. Application of dye for concrete research is serious problem and it is necessary to consider a number of parameters, such as extent of chromatin condensation in studied cells, method of tissue fixation etc. Features of fluorescent staining were studied for cells of various tissues fixed in zinc-ethanol-formaldehyde, 10% neutral formalin, Bouin's fluid. The optimal staining protocol was developed for each fluorescent dye. Each protocol considers some features of used dye and method of material processing. The possibility of effective combination of nuclear fluorescent staining with immunofluorescent methods was also shown.

**Key words:** nuclear staining dyes, fluorochromes, fluorescent dyes, fluorescence.

**Введение.** В современной клеточной биологии широко применяются иммунофлуоресцентные методы окраски тканей и флуоресцентная микроскопия. Применение лазерной конфокальной микроскопии для объектов, подвергшихся флуоресцентной окраске, позволяет с высокой точностью определять внутриклеточную локализацию специфических молекул и различных органелл, а также дает возможность производить трехмерную реконструкцию исследуемых объектов [1]. Для селективного окрашивания клеточных структур используют флуоресцентные красители — флуоресцирующие органические соединения, обладающие способностью

взаимодействовать с различными компонентами клетки. Важнейшими среди них являются вещества, избирательно связывающиеся с нуклеиновыми кислотами (НК), — ядерные флуоресцентные красители. Существует и другой класс веществ, относящихся к флуорохромам, которые не способны связываться с тканевыми элементами [2]. Они используются для маркировки антител, применяемых в иммуноцитохимии и проточной цитометрии [3].

Флуоресцентные ядерные красители используются при флуоресцентной и лазерной конфокальной микроскопии для подкрашивания ядер клеток после проведения иммуноцитохимической реакции [4].

Кроме того, такие красители могут быть использованы для решения самостоятельных задач при изучении изменений структуры клеточного ядра (при пролиферации и клеточной гибели — апоптозе) [5, 6]. Количество синтезированных и применяемых в настоящий момент флуоресцентных красителей, селективно связывающихся с ДНК и РНК, насчитывает не один десяток субстанций, которые обладают различными свойствами: избирательностью, своеобразными спектральными характеристиками и нуждаются в определенных условиях для флуоресценции (например, рН среды). Ядерные флуоресцентные красители могут быть использованы в сочетании с иммунофлуоресцентными методами двойного и тройного окрашивания тканевых элементов [7–9].

При выборе флуоресцентного ядерного красителя необходимо учитывать волновые параметры его возбуждения и флуоресценции, а также квантовый выход, в значительной степени определяющий интенсивность флуоресценции. На практике оказывается, что интенсивность флуоресценции существенно зависит от степени конденсации хроматина изучаемых клеток, селективности связывания реагента с НК и качества пробоподготовки (тип фиксатора, способ фиксации, продолжительность обработок). Таким образом, при наличии большого количества флуоресцентных красителей и разнообразных факторов, определяющих качество проводимой окраски, возникает необходимость в унификации подходов, применяемых при флуоресцентной окраске ядер клеток, а если это невозможно, то для каждого конкретного случая необходимо вновь отрабатывать методику флуоресцентного окрашивания гистологических препаратов.

**Цель настоящей** работы состояла в изучении возможности получения оптимальных результатов флуоресценции ядер клеток различных тканей в гистологических срезах при окраске с использованием четырех ядерных красителей, способных избирательно связываться с нуклеиновыми кислотами и обладающих флуоресценцией в различных областях видимой части спектра, а также в проверке пригодности отработанных протоколов окраски для применения совместно с иммуноцитохимическими реакциями.

**Материалы и методы исследования.** Для исследования были выбраны следующие флуоресцентные красители: 4',6-диамидино-2-фенилиндола (DAPI), SYTOX Green, 7-аминоактиномицин D (7-AAD) и пропидия йодид (PI) (Invitrogen, USA).

DAPI — ядерный краситель, флуоресцирующий в синем диапазоне. Наиболее часто ядерную ДНК идентифицируют с помощью DAPI, который избирательно взаимодействует с А-Т участками двухцепочечной ДНК. Является неинтеркалирующим кра-

сителем, локализующимся в малом желобке ДНК, и проникает через мембрану живых клеток [10].

SYTOX Green — ядерный краситель, флуоресцирующий в зеленом диапазоне. Представляет собой непроницающий цианиновый краситель, который наиболее часто применяется для выявления НК в фиксированных образцах клеток и тканей, а также бактерий. SYTOX Green обладает высоким сродством к нуклеиновым кислотам и легко проникает в клетки с нарушенной цитоплазматической мембраной. Является малоселективным к какой-либо нуклеотидной последовательности и не взаимодействует с цитоплазматической РНК [11, 12].

PI и 7-AAD — ядерные красители, флуоресцирующие в красном диапазоне. Пропидия йодид — интеркалирующий непроницающий краситель. Поскольку область связывания PI с молекулой НК лежит в области нуклеотидной пары гуанин и цитозин [9], то краситель также способен взаимодействовать с двухцепочечными участками РНК [13]. 7-AAD — флуоресцентный интеркалятор, избирательно взаимодействующий с GC-нуклеотидной парой [14]. Показано, что 7-AAD связывается преимущественно в области расплетенных участков ДНК и плохо проникает через мембраны живых клеток [11, 15].

Для отработки окраски флуоресцирующими красителями использовались следующие биологические материалы, полученные из архива Отдела общей и частной морфологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН: парафиновые срезы (3–10 мкм) спинного мозга эмбриона крысы и взрослой крысы и легких половозрелых крыс-самцов, головного мозга крысы, параортального лимфатического узла и сердца человека. Материал фиксировали в растворе 10% нейтрального формалина, цинк-этанол-формальдегиде и жидкости Буэна по описанным ранее методикам [7]. Часть срезов после стандартной процедуры депарафинирования и регидратации подвергали тепловой обработке в модифицированном цитратном буфере S1700 (Dako, Дания). Далее наносили флуорохромы и инкубировали в течение определенного времени (данные представлены в табл. 1).

После этого промывали полученные срезы в буфере и заключали в 10% глицерин. Для изучения влияния гидрофобной среды на флуоресценцию препараты после просмотра и фотографирования перезаклучали в Cytoseal 60 (Richard-Allan Scientific, USA). Препараты исследовали под микроскопом Leica DM2500, оснащенным системой фильтров флуоресценции от 340 до 560 нм, фотосъемку выполняли с помощью фотокамеры Leica DP-480 (Германия). В комплект блок системы фильтров входили: возбуждающий фильтр ВР=340–380 нм

(первый — «А»); возбуждающий фильтр ВР=450–490 нм (второй — «I3»); возбуждающий фильтр ВР=515–560 нм (третий — «N2,1»).

Для проверки возможности использования ядерных флуоресцентных красителей в сочетании с им-

(разведение 1:50, Invitrogen, США) Ядра клеток подкрашивали PI как описано в табл. 1. Препараты заключали в среду Fluorescence Mounting Medium (Dako, Дания). Анализ препаратов и фотосъемку производили на микроскопе Leica DM2500.

Таблица 1

Сводная таблица по оптимальным условиям проведения окрашивания ядерными красителями

| Краситель $M_r$ , г/моль                         | Максимумы возбуждения / излучения | Концентрация красителя |                              | Условия инкубации |
|--|-----------------------------------|------------------------|------------------------------|-------------------|
|  |                                   | исходный раствор       | рабочий раствор              |                   |
| 4',6-диамидино-2фенилиндола (DAPI) 350,25 г/моль | 358/461 нм                        | 180 мкМ                | 1:100 (0,6 мкг/мл (1,8 мкМ)) | 8 мин при 27° С   |
| SYTOX Green 249,1 г/моль                         | 504/523 нм                        | 50 мкМ                 | 1:100 (0,6 мкг/мл (0,5 мкМ)) | 40 мин при 27° С  |
| Пропидия йодид (PI) 668,4 г/моль                 | 535/617 нм                        | *                      | 0,25 мкг/мл (0,38 мкМ)       | 15 мин при 27° С  |
| 7-аминоактиномицин D(7-AAD) 1270,4 г/моль        | 546/647 нм                        | 1580 мкМ               | 1:50 40 мкг/мл (31,6 мкМ)    | 45 мин при 27° С  |

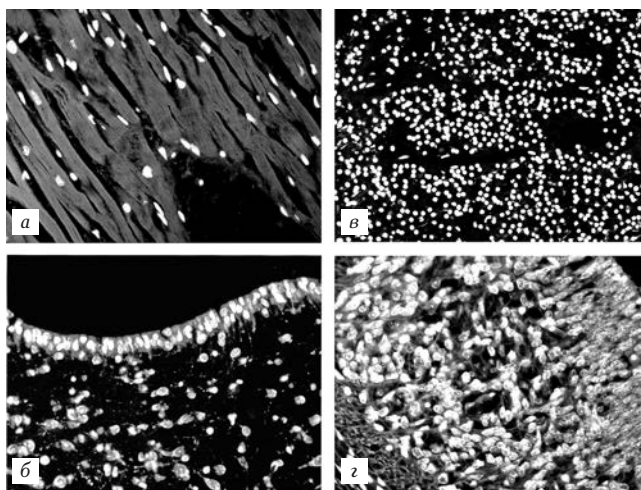
\* Исходный реактив представляет собой сухое вещество (250 мкг).

мунофлуоресцентными методами применяли антитела к триптазе тучных клеток (ТК) человека и моноклональные антитела к глиальному фибриллярному кислом белку (GFAP).

Для одновременного выявления ядер клеток и гранул ТК срезы миокарда человека после депарафинирования, регидратации и тепловой обработки инкубировали с мышинными моноклональными антителами к триптазе (ready to use; Monosan, Нидерланды) в течение 30 мин при температуре 40° С. Для выявления комплекса антиген–антитело после обработки реагентом EnVision+ Labelled Polymer-HRP Anti-Mouse (Dako, Дания) проводили инкубацию с козьими антителами против HRP, конъюгированными с флуорохромом Cy3 (Cy3-conjugated Goat anti-horseradish Peroxidase, Jackson ImmunoResearch, США; разведение 1:100). Ядра клеток подкрашивали SYTOX Green как описано в табл. 1. Препараты заключали в среду Fluorescence Mounting Medium (Dako, Дания). Анализ препаратов и фотосъемку производили на микроскопе Leica DM2500.

Для одновременного выявления ядер клеток и астроцитов спинного мозга взрослых крыс препараты депарафинировали, инкубировали с мышинными моноклональными антителами к GFAP (клон SPM507) (Spring Bioscience, США; 1:100) в течение 5 суток при температуре 27° С, далее применяли биотинилированные вторичные антимышинные антитела (Donkey anti-mouse biotin) (1:200) в течение 3 часов при температуре 27° С. Для выявления комплекса антиген–антитело использовали стрептавидин, конъюгированный с флуорохромом Cy2

**Результаты и их обсуждение.** Результаты проведенного исследования показали, что рекомендуемые производителем концентрации красителей и условия окрашивания не являются оптимальными для гисто-



**Рис. 1.** Применение различных ядерных красителей для окраски срезов разных тканей: а — сердце человека (фиксация в 10% формалине), ядра окрашены Sytox Green; б — головной мозг крысы (фиксация в цинк-этанол-формальдегиде), ядра окрашены 7-AAD; в — парааортальный лимфатический узел (фиксация в жидкости Буэна), ядра окрашены PI; з — спинной мозг эмбриона крысы (фиксация в цинк-этанол-формальдегиде), ядра окрашены DAPI.

логических препаратов. В связи с этим был экспериментально осуществлен подбор концентраций флуорохромов и условий инкубации, которые обеспечили наилучшую визуализацию ядер клеток (см. табл. 1). Лучшие результаты были получены на срезах, фиксированных в цинк-этанол-формальдегиде (рис. 1).

Все четыре ядерных красителя дали селективную окраску ядер (данные приведены в табл. 2).

ным окрашиванием тучных клеток свидетельствуют о том, что введение в протокол этапа окраски ядер

Таблица 2

## Обобщенные результаты по материалам, фиксированным в различных фиксирующих смесях

| Флюорохром                           | Материал, фиксированный<br>в цинк-этанол-формальдегиде | Материал, фиксированный<br>в 10% формалине | Материал, фиксированный<br>в жидкости Буэна |
|--------------------------------------|--|--|---|
|                                      | без тепловой обработки/с тепловой обработкой           |  |   |
| 4',6-диамидино-2фенилиндол<br>(DAPI) | +/-  | +/-  | -/-   |
| SYTOX Green                          | +/+*   | -/+  | -/-   |
| Пропидия йодид (PI)                  | +/+*   | +/+  | +/-   |
| 7-аминоактиномицин D (7-AAD)         | +/-  | -/-  | -/-   |

\* Результаты после тепловой обработки хорошие, однако уровень флуоресценции по сравнению с окраской не подвергавшегося тепловой обработке аналогичного материала понижен.

Тепловая обработка значительно ухудшала визуализацию ядерных элементов, терялась четкость дифференцировки ядра и проявлялась флуоресценция цитоплазматических структур и волокон межклеточного вещества. Флуоресценция ядер клеток, полученная на материале, фиксированном в 10% формалине, была достаточна, но практически всегда помимо ядерных структур флуоресцировали окружающие ткани (фон), что значительно ухудшало визуализацию реакции. Наиболее удачными ядерными красителями для данных срезов оказались DAPI и PI, причем четкость визуализации не зависела существенно от того, подвергали ли препарат тепловому воздействию или нет. Гистологические препараты, фиксированные в жидкости Буэна, показали себя как наименее пригодные для флуоресцентной окраски выбранными ядерными красителями. Избирательное окрашивание ядер клеток наблюдалось лишь при использовании пропидия йодида без тепловой обработки. Для всех исследуемых тканей тепловая обработка способствовала снижению интенсивности флуоресценции ядер или приводила к появлению фоновой флуоресценции.

После просмотра препаратов, заключенных в глицерин, их обрабатывали этанолом и пропанолом, просветляли в ксилоле и заключали в гидрофобную среду Cytoseal 60 (Richard-Allan Scientific, США). Это проводилось для проверки устойчивости красителей к стандартной процедуре обезвоживания и просветления гистологических препаратов. Выяснилось, что эта обработка приводила к частичному угасанию флуоресценции в большинстве представленных образцов. Наиболее устойчивым к такой обработке оказался PI.

Результаты окрашивания препаратов миокарда SYTOX Green в сочетании с иммунофлуоресцент-

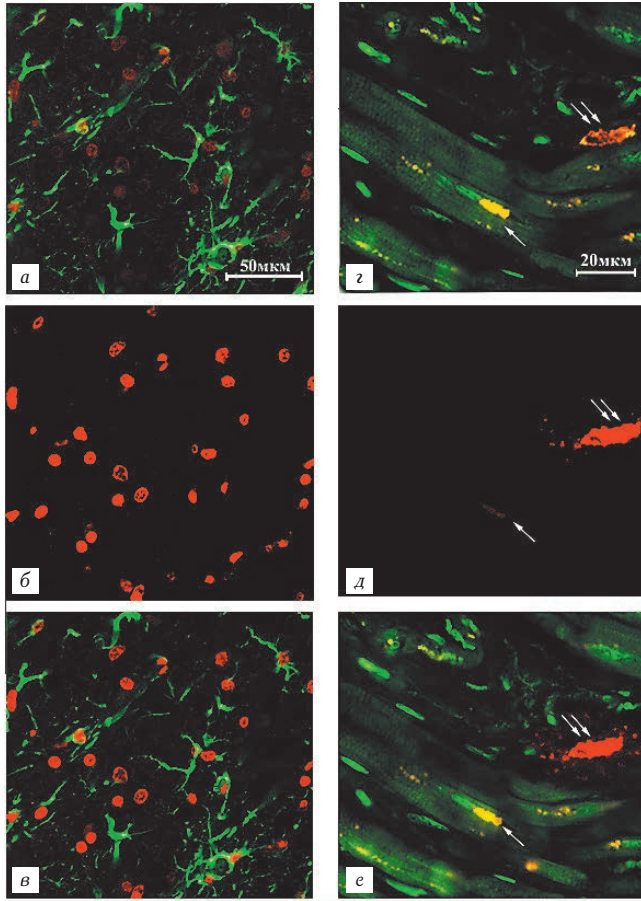
не влияет на результат иммунофлуоресцентного окрашивания. В результате обработки на препаратах миокарда отчетливо выявляются триптаза-позитивные тучные клетки с типичной морфологией и четко выраженной гранулярностью (рис. 2).

Некоторые клетки демонстрируют признаки частичной дегрануляции, которая выражается в высвобождении части гранул из цитоплазмы клетки в межклеточное пространство. При этом вокруг тучной клетки формируется ареол триптаза-позитивных гранул, некоторые из которых располагаются на значительной расстоянии от дегранулирующей клетки. Ядра эндотелиоцитов сосудов, фибробластов соединительной ткани и кардиомиоцитов четко выявляются за счет флуоресценции SYTOX Green. Результаты окраски ядер по селективности и интенсивности сопоставимы с вышеописанными результатами окраски препаратов миокарда SYTOX Green без иммуногистохимической окраски ТК. При этом, как и в случае с моноокраской миокарда SYTOX Green, наблюдается возникновение небольшого фонового окрашивания ткани.

Применение пропидия йодида для подкраски ядер клеток не препятствует иммунофлуоресцентному выявлению астроцитов спинного мозга крысы (рис. 2). Положительную реакцию на GFAP проявляют радиально вытянутые волокнистые астроциты, локализованные в белом веществе спинного мозга и клетки звездчатой формы с длинными иммунопозитивными ветвящимися отростками в сером веществе. Четко дифференцируются ядра клеток, окрашенные пропидия йодидом, фоновая флуоресценция отсутствует.

Известно, что предварительная обработка исследуемых тканей влияет на интенсивность и избирательность окраски флуоресцентными красителями. В результате исследования обнаружено, что наименьшую

интенсивность флуоресценции имели ядра клеток тканей, фиксированных в жидкости Буэна. J. E. Greenlee и соавт. показали, что при проведении флуоресцентного исследования тканей, фиксированных в жидкости Буэна, необходимо предварительное удаление пикри-



**Рис. 2.** Использование флуоресцентных ядерных красителей для подкрашивания ядер клеток после проведения иммуногистохимической реакции: *a-v* — одновременное выявление ядер клеток и астроцитов в спинном мозге крысы. Ядра клеток окрашены PI (красная флуоресценция), астроциты — моноклональными антителами к GFAP (зеленая флуоресценция); *z-e* — одновременное выявление ядер клеток и гранул тучных клеток в миокарде человека. Одна стрелка указывает на липофусцин в миокарде (яркая желто-оранжевая флуоресценция), две стрелки указывают на дегранулирующую тучную клетку. Ядра клеток окрашены Sytox Green (зеленая флуоресценция), гранулы тучных клеток — моноклональными антителами к триптазе (красная флуоресценция).

новой кислоты [16]. В нашей работе такие срезы подвергались предварительной обработке этанолом, который растворяет пикриновую кислоту. Однако в ходе исследования не удалось добиться селективного выявления ядер клеток. Вероятнее всего, это связано с физико-химическими особенностями пикриновой кислоты, которая способна к обменным реакциям с образованием солей металлов (пикратов), представляющих собой нерастворимые соединения, которые остаются в тканях, несмотря на обработку этанолом.

В ходе фиксации биологического материала возможно возникновение флуоресцирующих соединений, такое явление характерно для тканей, фиксированных в растворе 10% формалина, наиболее распространенном фиксаторе. В настоящем исследовании показано, что такой материал обладает сильной фоновой флуоресценцией при окраске ядерными красителями. Этот эффект объясняется образованием альдегидов в процессе фиксации, обладающих аутофлуоресценцией.

В современной литературе, посвященной применению флуоресцентных маркеров для окраски ядер клеток, широко обсуждается проблема взаимодействия молекул красителя с цитоплазматической РНК [12]. Присутствие такого цитоплазматического окрашивания требует применения РНК-азы. Известно, что 7-AAD и PI не обладают избирательностью по отношению к молекулам ДНК, однако в нашем исследовании не обнаружено значительной цитоплазматической флуоресценции при окрашивании клеток разных тканей (за исключением цитоплазматической флуоресценции на срезах тканей, фиксированных в жидкости Буэна), что может объясняться экстракцией РНК при пробоподготовке. Следовательно, эти красители могут быть использованы при совместном иммуногистохимическом выявлении цитоплазматических антигенов.

Единственным недостатком материала, фиксированного в цинк-этанол-формальдегиде, было значительное снижение интенсивности флуоресценции при проведении тепловой обработки всех представленных образцов тканей, что объясняется частичной денатурацией и возможно экстракцией ДНК [17].

Известно, что некоторые флуоресцентные красители не могут быть использованы совместно с рядом иммунофлуоресцентных окрасок. Анализ препаратов, полученных при использовании SYTOX Green, в сочетании с иммунофлуоресцентными методами выявления триптазы и глияльного фибриллярного белка, позволяет говорить о хорошей сочетаемости данных методов окрашивания. Так, при использовании антител к триптазе тучных клеток и GFAP, показано, что на селективность реакции и интенсивность иммунофлуоресценции подкраска ядер флуоресцентным красителем не оказывает негативного влияния.

**Выводы.** Таким образом, установленные условия окраски и полученные данные о влиянии метода фиксации материала на флуоресценцию позволяют достаточно точно подобрать необходимый ядерный краситель для окраски гистологических срезов, учитывая все особенности самого флуоресцентного красителя и условий фиксации окрашиваемых объектов. Наиболее подходящей фиксацией для каждого из четырех



выбранных ядерных красителей является цинк-этанол-формальдегид. Метод фиксации материала в формалине является наиболее подходящим при окраске гистологических срезов DAPI и PI. Жидкость Буэна является наименее подходящей для работы с ядерными флуоресцентными красителями. Установленные

в рамках настоящей работы протоколы окраски могут быть использованы не только для визуализации ядерных элементов клеток, но и в исследованиях с применением метода многоцветовой флуоресцентной микроскопии. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проекты 14-04-00049, 14-04-00071).

### Литература

1. Коржевский Д. Э., Кирик О. В., Сухорукова Е. Г., Гиляров А. В., Соловьев К. В., Грудинина Н. А. Изучение пространственной организации астроцитов головного мозга при помощи конфокальной лазерной микроскопии // Морфология. — 2009. — Т. 135, № 3. — С. 76–79.
2. Лёвшин В. Л. Фотолюминесценция жидких и твердых веществ. — М. — Л.: Гостехиздат, 1951. — 456 с.
3. Вежеева О. А., Сергеева Т. Н., Сергеев В. Г. Ингибирование нейровоспаления редуцирует дегенерацию дофаминергических нейронов черной субстанции мозга, индуцированную гиперэксперсией в них рекомбинантного гена альфа-синуклеина человека // Медицинский академический журнал. — 2013. — Т. 13, № 3. — С. 71–77.
4. Коржевский Д. Э., Кирик О. В., Карпенко М. Н. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии (руководство) / под ред. Д. Э. Коржевского. — СПб.: СпецЛит, 2012. — 116 с.
5. Коржевский Д. Э., Кирик О. В. Специальные методы окраски, используемые для изучения структур клеточного ядра // Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии (руководство) / под ред. Д. Э. Коржевского. — СПб.: СпецЛит, 2012. — С. 59–65.
6. Коржевский Д. Э. Нейрогенез и нейральные стволовые клетки // Медицинский академический журнал. — 2010. — Т. 10, № 4. — С. 175–182.
7. Коржевский Д. Э., Гиляров А. В. Основы гистологической техники. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 96 с.
8. Коржевский Д. Э., Григорьев И. П., Новикова А. Д., Ковальчук В. А., Кирик О. В. Холинергические структуры поясной коры головного мозга крысы // Медицинский академический журнал. — 2013. — Т. 13, № 4. — С. 49–53.
9. Suzuki T., Fujikura K., Higashiyama T., Takata K. DNA staining for fluorescence and laser confocal microscopy // J. Histochem. Cytochem. — 1997. — Vol. 45, № 1. — P. 49–53.
10. Takata K., Hirano H. Use of fluorescein-phalloidin and DAPI as a counterstain for immunofluorescence microscopic studies with semithin frozen sections // Acta Histochem. Cytochem. — 1990. — Vol. 23, № 5. — P. 679–683.
11. Сибирцев В. С. Флуоресцентные ДНК-зонды: исследование механизмов изменения спектральных свойств и особенностей практического применения // Биохимия. — 2007. — Т. 72, вып. 8. — С. 1090–1106.
12. Matsuzaki T., Suzuki T., Fujikura K., Takata K. Nuclear staining for laser confocal microscopy // Acta Histochem. Cytochem. — 1997. — Vol. 30. — P. 309–314.
13. Suzuki T., Matsuzaki T., Takata K. Fluorescence counter-staining of cell nuclear DNA for Multi-Color Laser Confocal Microscopy // Acta histochemica et cytochemica. — 1998. — Vol. 31, № 4. — P. 297–301.
14. Никитин С. М., Гроховский С. Л., Жузе А. Л., Михайлов М. В., Заседателев А. С., Гурский Г. В., Готтхил Б. П. Лиганды, обладающие сродством к определенным или последовательностям оснований ДНК // Биоорганическая химия. — 1981. — Т. 7, № 4. — С. 542–551.
15. Битехтина М. А., Векшин Н. Л. 7-Аминоактиномицин как флуоресцентный зонд на расплетание и денатурацию ДНК // Биоорганическая химия. — 2008. — Т. 34, № 6. — С. 781–785.
16. Greenlee J. E., Keeney P. M. Immunofluorescent labelling of K-rapovavirus antigens in glycol methacrylate embedded material: a method for studying infected cell populations by fluorescence microscopy and histological staining of adjacent sections // Stain Technol. — 1982. — Vol. 57, № 4. — P. 197–205.
17. Коржевский Д. Э., Сухорукова Е. Г., Гилерович Е. Г., Петрова Е. С. Преимущества и недостатки цинк-этанол-формальдегида как фиксатора для иммуногистохимических исследований конфокальной лазерной микроскопии // Морфология. — 2013. — Т. 143, № 2. — С. 81–85.

Поступила в редакцию: 19.04.2014 г.

Контакт: Сырцова Марина Александровна, marina.syrzova@mail.ru

### Коллектив авторов:

Сырцова Марина Александровна — лаборант-исследователь отдела общей и частной морфологии «НИИЭМ» СЗО РАМН, ул. Академика Павлова, д. 12, СПб, Россия. Тел. (812) 234-24-38, e-mail: marina.syrzova@mail.ru

Колос Елена Андреевна — младший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии «НИИЭМ» СЗО РАМН, ул. Академика Павлова, д. 12, СПб, Россия. Тел. (812) 234-24-38, e-mail: Koloselena1984@yandex.ru

Снегова Влада Андреевна — старший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии «НИИЭМ» СЗО РАМН, ул. Академика Павлова, д. 12, СПб, Россия. Тел. (812) 234-15-74, e-mail: biolaber@inbox.ru

Гусельникова Валерия Владимировна — младший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии «НИИЭМ» СЗО РАМН, ул. Академика Павлова, д. 12, СПб, Россия. Тел. (812) 234-24-38, e-mail: Guselnicova.Valeriia@yandex.ru

УДК 616.07-08:576

## ВОБЭНЗИМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА

<sup>1</sup>Н. В. Шепилева, <sup>1</sup>В. П. Малый, <sup>1</sup>П. В. Нартов, <sup>2</sup>Ю. И. Стернин

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

## USAGE OF WOBENZYM IN COMPLEX THERAPY OF LYME DISEASE

<sup>1</sup>N. V. Shepileva, <sup>1</sup>V. P. Maliy, <sup>1</sup>P. V. Nartov, <sup>2</sup>Yu. I. Sternin

<sup>1</sup>Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkov, Ukraine

<sup>2</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

У 87 пациентов с установленным диагнозом «болезнь Лайма» проанализированы продолжительность основных клинических признаков болезни и частота возникновения рецидивных и хронических форм при использовании wobenzym в комплексной терапии данного заболевания. Установлено, что их продолжительность сокращалась в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ). С учетом полученных данных обосновано использование wobenzym, который потенцирует действие антибиотиков, в комплексной терапии болезни Лайма.

**Ключевые слова:** болезнь Лайма, боррелии, этиотропная терапия, wobenzym.

Duration of main clinical attributes and frequency of recurrent and chronic forms occurrence during the use of wobenzym in complex therapy were analyzed in 87 patients with fixed diagnosis of Lyme disease. It was established that their duration shortened in 2,2 times ( $p < 0,05$ ). Accounting the data received the usage of wobenzym which potentiates the effect of antibiotics in complex therapy of Lyme disease was validated.

**Key words:** Lyme disease, Borrelia, etiotropic therapy, wobenzym.

**Введение.** Болезнь Лайма (БЛ) принадлежит к «новым инфекционным болезням» (Morse S. S., 1995), возбудитель которой, спирохета комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, открыт в 1982 г. (Burgdorfer W. et al., 1982). По уровню заболеваемости боррелиоз занимает ведущее место среди природно-очаговых инфекций и представляет одну из важных проблем современной инфекционной патологии, лидируя по заболеваемости и распространенности в большинстве стран Европы, Азии и США. Так, в Европе уровень заболеваемости БЛ составляет 500 случаев на 100 тыс. населения [2], в США — более 90% от всех заболеваний, которые передаются членистоногими, и ежегодно регистрируется 12–14 тысяч случаев БЛ.

Проблема боррелиозов актуальна и для Украины. До 1989 г. клещевой боррелиоз систематически не изучался, хотя были основания считать, что природные очаги могут существовать по всей территории страны [3]. Еще в 1989–1998 гг. при проведении исследований Украинским центром госсанэпиднадзора и Институтом зоологии им. И. И. Шмальгаузена НАН Украины были выявлены природные очаги и заболевания людей клещевым боррелиозом в большинстве регионов Украины.

Изучение естественной зараженности боррелиоза и официальная регистрация заболеваемости в Ук-

раине ведется с 2000 г., когда было зарегистрировано 58 случаев заболевания БЛ, что составило 0,12 на 100 тыс. населения, а в 2013 г. — 1276 (2,76 на 100 тыс. населения), рост в 23 раза. Это можно объяснить как улучшением диагностики, так и информированностью медицинских работников и населения об этой инфекции. Установлено, что 57% населения имеют контакт с переносчиками возбудителей болезни, что определяет вероятность риска инфицирования населения. Широкая распространенность БЛ и тяжесть клинического течения, обусловленная частым переходом в рецидивирующие и хронические формы, привлекает внимание медицинской общественности к этой инфекции, наиболее актуальной среди трансмиссивных природно-очаговых заболеваний Украины. С учетом того, что случаи заболевания этой инфекцией регистрируются во всех регионах, ежегодное увеличение их количества создает неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию в стране.

Тенденция роста заболеваемости БЛ характерна и для Харьковского региона [2]. Количество обращений в лечебно-профилактические учреждения по поводу присасывания клещей и заболеваемость БЛ представлена в табл. 1.

В представленной таблице приведены данные официальной статистики заболеваемости БЛ в регионе. Но они являются «вершиной айсберга» и не отража-

ют реальный уровень заболеваемости, так как больные далеко не всегда обращаются за медицинской помощью. Инфицированность боррелиями не вызывает резких изменений в общем состоянии больного. Такие симптомы, как недомогание, ломота в теле, немо-

искать новые пути повышения эффективности этиотропной терапии в лечении БЛ.

В последнее время для улучшения результатов лечения инфекционных больных используется, в частности, комплексная терапия с включением системной энзимотерапии (СЭТ). Хорошо известно, что натуральные энзимы (полиферменты) растительного и животного происхождения, которые являются составной частью вобэнзима, обладают рядом важных лечебных свойств, в частности противовоспалительным, иммуномодулирующим, противоотечным, анальгезирующим и фибринолитическим действием, потенцируя действие антибиотиков, снижают их токсичность и частоту побочных эффектов. В связи с этим СЭТ является важным компонентом бустер-терапии («терапии усиления») и сервис-терапии («терапии обеспечения»). При ее проведении повышается чувствительность возбудителя к антибиотикам, активизируется иммунитет и продукция эндогенного интерферона и, наоборот, ограничиваются патологические проявления аутоиммунных процессов [5]. При такой комбинированной терапии снижаются разовые и курсовые дозы антибиотиков, уменьшается продолжительность лечения, а также, что особенно актуально, не возникают рецидивы заболевания. Способность энзимов оптимизировать концентрацию антибиотиков в крови, облегчать их проникновение в ткани и повышать эффективность базисной терапии доказана в ходе многих исследований и подтверждена многолетним опытом применения энзимных препаратов [6].

**Целью исследования** явилось повышение эффективности лечения пациентов БЛ с использованием в комплексной терапии СЭТ.

**Материалы и методы исследования.** В период эпидемиологических сезонов 2009–2013 гг. в центре диагностики и лечения больных боррелиозом в клинике кафедры инфекционных болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования на базе Харьковской областной клинической инфекционной больницы (ОКИБ) под наблюдением находились 246 пациентов (из них женщин было 144, мужчин — 102) в возрасте от 18 до 72 лет с диагнозом «болезнь Лайма», средний возраст составил  $46 \pm 12$  лет.

Всем пациентам проведено комплексное клиническое обследование с учетом клинико-anamnestических данных, эпидемиологического анамнеза, анамнеза заболевания, дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз устанавливали на основании эпидемиологических (факт присасывания клеща), клинических (наличие эритемы — патогномоничного проявления болезни)

Таблица 1

**Количество обращений в ЛПУ по поводу присасывания клещей и заболеваемость болезнью Лайма (в абсолютных цифрах)**

| Год  | Количество укушенных | Количество зарегистрированных случаев БЛ |
|------|----------------------|--|
| 2004 | 101                  | 4  |
| 2005 | 311                  | 15                                       |
| 2006 | 462                  | 21                                       |
| 2007 | 510                  | 25                                       |
| 2008 | 735                  | 30                                       |
| 2009 | 1113                 | 45                                       |
| 2010 | 1188                 | 53                                       |
| 2011 | 1174                 | 54                                       |
| 2012 | 1723                 | 81                                       |
| 2013 | 2177                 | 98                                       |

тивированная слабость и даже возникновение мигрирующей эритемы — патогномоничного проявления болезни, не всегда побуждают больного обратиться к врачу. В то же время поздняя диагностика и позднее лечение способствуют возникновению рецидивных и хронических форм, и в дальнейшем могут возникнуть тяжелые последствия болезни, вплоть до инвалидизации, хотя и своевременная диагностика и адекватная антибиотикотерапия не гарантируют санацию организма [3]. Следует отметить, что в схемах этиотропной терапии в настоящее время антибиотики назначаются длительными курсами, с максимальными разовыми дозами. Несмотря на это, согласно многочисленным данным, хронизация инфекции наступает у больных с частотой от 3,5% (Воробьева Н. Н., 1998) до 10–13% в зависимости от используемого препарата (Лесняк А. Н., 1995) [4]. Некоторые специалисты (Comstock L. E. et al., 1991; Ma Y. et al., 1991; Klemptner M. S. et al., 1992; Brouqui P. et al., 1996) небезосновательно считают, что этому способствует внутриклеточное пребывание боррелий, особенно в случаях наличия возбудителя в труднодоступных для антибиотиков органах и тканях (ликворная система, мозговая ткань, суставы), а также способность инвазировать фибробласты и эндотелиальные клетки, что значительно усложняет этиотропную терапию, способствует длительной персистенции боррелий в организме [1]. Все это в комплексе заставляет

и лабораторных данных (обнаружение методом ИФА IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi sensu lato* в сыворотке крови).

Для этиотропного лечения БЛ использовали антибиотики широкого спектра действия следующих фармакологических групп: цефалоспорины третьего поколения, тетрациклины, макролиды. Схемы терапии БЛ представлены в табл. 2.

если при диспансерном наблюдении в течение 2 лет клинически и серологически наличие боррелий не определялось.

У больных БЛ оценивались и классифицировались клинические данные (сроки элиминации мигрирующей эритемы, слабость, головная боль, наличие побочного действия лекарственных средств, исходы болезни, которым уделялось особое внимание и др.),

Таблица 2

Схемы этиотропного лечения болезни Лайма

| Антибиотик  | Разовая доза | Кратность применения, в сутки | Длительность курса, дни |                         |
|-------------|--------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
|             |              |                               | при остром течении      | при хроническом течении |
| Цефтриаксон | 0,5          | 2                             | 14                      | 21                      |
| Доксициклин | 0,1          | 2                             | 14                      | —                       |
| Азитромицин | 1,0          | 1                             | 1                       | 1                       |
|             | 0,5          | 1                             | 2–5                     | 2–11                    |

Критериями включения в исследование были БЛ, возраст больных от 18 до 70 лет.

Критериями исключения являлись возраст до 18 лет и старше 70, наличие хронической соматической патологии в анамнезе, прием антибиотиков накануне лечения.

В зависимости от результатов лечения больные были разделены на две группы, равнозначные по гендерным и возрастным признакам, а также схемам лечения.

Группу исследования составили 87 больных, которые наряду со стандартной терапией цефтриаксоном (№ UA/6340/01/02 от 20.04.2012 до 20.04.2017, изготовитель ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», г. Киев, Украина) по 1,0 г 2 раза в день внутримышечно получали вобэнзим (№ UA/2842/01/01 от 15.02.2010 до 15.02.2015 г., изготовитель Мукос Фарма Гмбх, Германия) по 15 таблеток в сутки в 3 приема в течение 14 дней внутрь.

Контрольную группу составили 96 больных БЛ, которым была назначена терапия только цефтриаксоном в той же дозе и таким же курсом. Группы были равнозначными по гендерному и возрастному признакам.

Клиническое наблюдение и обследование больных проводилось в профильных отделениях ОКИБ, а после выписки из стационара — амбулаторно в консультативном центре по диагностике и лечению больных лайм-боррелиозом на базе ОКИБ. Эффективность проводимой терапии у пациентов БЛ оценивали в соответствии с приказом МЗ Украины № 218 от 16.05.2005 г. «Об усилении мероприятий по диагностике и профилактике иксодовых клещевых боррелиозов». Лечение считалось эффективным,

лабораторные показатели (наличие специфических Ig, уровень интерлейкинов, СРБ).

Статистическая обработка результатов исследования была осуществлена с помощью Microsoft Excel 2007 согласно рекомендациям статистической обработки медико-биологических данных. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю арифметическую (M), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), среднюю ошибку средней арифметической (m). Оценка достоверности различий средних величин в сравниваемых группах (p) проводилась с помощью критерия Стьюдента—Фишера (t).

**Результаты и их обсуждение.** Анализируя полученные данные, установлено, что период от укуса клеща до появления сыпи колебался от 1 до 20 дней (чаще 7–10), достоверность которого зависела от точности установления факта присасывания клеща. В то же время, согласно данным литературы, до 30% больных не помнили или отрицали в анамнезе укус этого переносчика.

Заболевание начиналось обычно подостро с появления небольшой болезненности, зуда, отека и покраснения на месте присасывания клеща. Больные также предъявляли жалобы на небольшую головную боль, умеренную общую слабость, недомогание, чувство стягивания и нарушение чувствительности в области укуса клеща. Объективно у 70% больных на месте присасывания клеща появлялась характерная мигрирующая кольцевая эритема кожи — основной патогномичный клинический признак заболевания — макула ярко-красного цвета, которая постепенно центробежно распространялась. Центр пятна постепенно бледнел, а периферия в виде эритематозного кольца продолжала расширяться, дос-

тигая в диаметре от 3 до 70 см. Однако тяжесть заболевания не была связана с ее размерами. В месте начального поражения в отдельных случаях появлялись везикула и некроз ткани (первичный аффект). В пределах наружной границы иногда появлялись несколько красных колец. Кожные симптомы часто сопровождалась также мигрирующими болями в мышцах и костях, артралгией. В большинстве случаев (92%) синдром общей интоксикации был умеренно выражен. Первые симптомы заболевания обычно ослабевали и полностью исчезали в течение нескольких дней (недель) даже без лечения.

На месте бывшей эритемы часто сохранялась повышенная пигментация и шелушение кожи. В 88% случаев проявления заболевания ограничивались поражением кожи в месте укуса клеща и слабо выраженными общими симптомами. У 2 больных гематогенно и лимфогенно боррелии распространялись на другие участки кожи, и тогда возникали вторичные эритемы, при которых в отличие от основной нет первичного аффекта.

Эритема нередко сопровождалась регионарным лимфаденитом (82% больных), реже — лимфаденопатией. Лимфатические узлы увеличивались в размерах, были незначительно болезненными при пальпации.

У пациентов с мигрирующей эритемой в 21% имел место локальный болевой синдром в месте укуса иксодового клеща, что может быть одним из проявлений поражения периферической нервной системы: миалгии, невралгии, регионарные к месту присасывания клещей. В зоне расстройств также возникало онемение. Появлялась слабость отдельных групп мышц, снижение рефлексов. Симптомы воспаления носили нестойкий характер и довольно быстро исчезали после этиотропного лечения.

Согласно нашим наблюдениям, температура тела была обычно субфебрильной, а в ряде случаев нормальной. Только у 3 заболевших, у которых в анамнезе укус клеща был в районах Прикарпатья и Крыма, при наличии эритемы наблюдалось повышение температуры тела до фебрильных цифр в течение 2–7 дней.

При безэритемных формах заболевание часто манифестировало с характерных проявлений для этой стадии болезни и протекало тяжелее, чем у больных с эритемами. Это обусловлено отсутствием местной воспалительно-аллергической реакции в виде мигрирующей эритемы и соответственно более быстрой и значительной диссеминацией возбудителя.

Признаки, указывающие на возможное поражение оболочек мозга, появлялись рано, когда еще сохраняется эритема кожи у 2 больных: головная боль, тошнота, гиперестезия, ригидность затылочных

мышц. При этом они не сопровождалась синдромом воспалительных изменений цереброспинальной жидкости. У 1 наблюдаемой нами больной, а по данным литературы у 1/3 больных [4] наблюдались признаки умеренной энцефалопатии, включающей расстройство сна, концентрации внимания и выраженную эмоциональную лабильность.

В течение нескольких недель от момента заражения появлялись признаки поражения сердца, которые не имели характерных черт. Чаще это были атриовентрикулярная блокада (I или II степени, иногда полная), внутрисердечные нарушения проводимости, нарушения ритма. В некоторых случаях развивались диффузные поражения сердца, включая мио- и перикардит, дилатационную миокардиопатию или панкардит.

Поражения суставов боррелиозной этиологии колеблются от 2 до 10% в зависимости от географического региона. Вовлечение их в патологический процесс большей частью встречалось при безэритемной форме и характеризовалось проявлениями интермиттирующего и мигрирующего реактивного артрита, сопровождающегося болезненностью, гиперемией, возможным припуханием. Обычно в процесс вовлекались крупные суставы той конечности, где отмечалось присасывание клеща, что свидетельствовало о факте местного распространения боррелий из первичного очага в коже. При повторных обострениях в процесс вовлекались другие суставы и периартикулярные ткани, что сопровождалось болями в костях, мышцах, сухожилиях. Без этиотропного лечения артрит принимал хроническое непрерывное или рецидивирующее течение. При биопсии синовиальной оболочки обнаруживались отложения фибрина, гипертрофия ворсинок, пролиферация сосудов и выраженная плазмощитарная и лимфоцитарная инфильтрация.

Одним из проявлений диссеминации *B. burgdorferi sensu lato* было поражение печени, получившее название лайм-гепатит. Признаки ее поражения включали чувство тяжести в правом подреберье, легкие диспептические расстройства, умеренное увеличение печени, чаще — умеренные изменения функциональных проб. Так, повышение уровня АСТ регистрировали у 6% больных, АЛТ — у 19%, билирубин — у 3%.

Поздние поражения нервной системы проявлялись хроническим энцефаломиелитом, спастическим парапарезом, атаксией, стертыми расстройствами памяти, хронической аксональной радикулопатией. Наблюдались полинейропатия с корешковыми болями и дистальными парестезиями. Больные отмечали головную боль, повышенную утомляемость, ухудшение слуха. Поражения кожи проявлялись в виде рас-

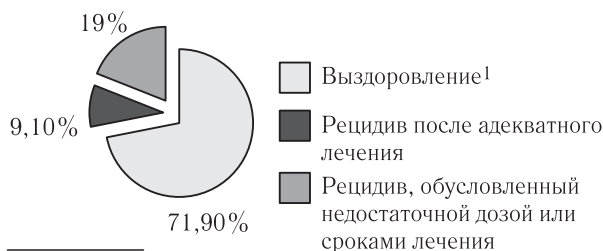
пространенного дерматита, атрофического акродерматита и склеродермоподобных изменений.

Первую стадию — ранней локализованной инфекции, диагностировали у 59,5% больных, вторую — диссеминации возбудителя — у 25,3% и третью — персистирующей инфекции — у 15,2% больных (рис. 1).



Рис. 1. Распределение больных по клиническим стадиям болезни Лайма.

К сожалению, в настоящее время достаточно трудно определять чувствительность боррелий к антибиотикам в связи со сложностями изоляции возбудителя, особенно в случаях хронического течения болезни. Схемы этиотропной терапии с целью лечения БЛ в настоящее время назначаются, как отмечалось, длительными курсами с максимальными разовыми дозами. При назначении этиотропной терапии пациентам выбор антибиотика основывался не только на фармакокинетических свойствах препарата, но и на степени органических поражений, длительности заболевания, клинической форме, состоянии больного, его преморбидном фоне. При этом всегда важно учитывать, что исчезновение клинических проявлений болезни не всегда является выздоровлением с полной элиминацией возбудителя, так как, учитывая особенности течения БЛ, отсутствие клинических признаков после проведенной терапии еще не свидетельствует о прекращении инфекционного процесса. Проанализированные ближайшие и отдаленные результаты этиотропного лечения пациентов с БЛ в наших исследованиях представлены на рис. 2.



<sup>1</sup> При диспансерном наблюдении в течение 2 лет клинически и серологически.

Рис. 2. Результаты этиотропного лечения пациентов с болезнью Лайма.

В наших наблюдениях монотерапия указанными выше антибактериальными препаратами была эффек-

тивной у 71,9%, тогда как 21,1% больных обращались за медицинской помощью повторно в связи с возникновением жалоб, обусловленных переходом болезни в следующую, рецидивирующую стадию. При этом, в 9,1% случаев рецидив возникал после адекватного лечения, а в 19% — был обусловлен недостаточной дозой или сроками лечения. При этом в процесс вовлекались нервная система — как центральная, так и периферическая, кожа, сердечно-сосудистая система, суставы. Необходимо отметить, что вышеуказанные симптомы и синдромы были как изолированными, так и комбинировались в разных сочетаниях. Так, в частности, у больной с хроническим атрофическим акродерматитом был диагностирован миокардит.

Соотношение клинических проявлений болезни представлено на рис. 3.

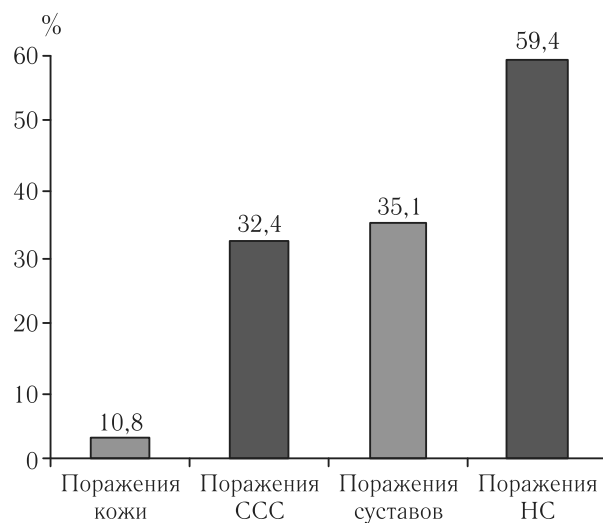


Рис. 3. Клинические проявления на стадии диссеминации возбудителя болезни Лайма.

Представленные результаты этиотропного лечения показывают, что назначение антибиотиков, даже достаточно продолжительными курсами не всегда определяет ожидаемый благоприятный исход (появляются рецидивы, а затем и хронические формы). Кроме того, применение антибиотиков часто сопровождается развитием аллергических реакций, подавлением иммунитета, появлением антибиотикорезистентной микрофлоры, а также развитием дисбиоза кишечника. В связи с этим для оптимизации традиционных методов лечения в комплексной терапии БЛ мы использовали вобэнзим, который, как и другие препараты СЭТ, предупреждает или устраняет нежелательные явления базисной терапии, а также снижает медикаментозную нагрузку на организм. Полученные данные представлены в табл. 3.

Проведенные исследования показали, что клещевая эритема у больных группы исследования в большинстве случаев исчезала на 4–5-е сутки после лече-

ния (в среднем 5,1 суток), а у больных контрольной группы — на 8-е сутки и позже (максимум — до 17 суток от начала лечения).

Сравнивая сроки исчезновения субъективных признаков клещевой эритемы — боли и зуда, можно от-

Значение иммунологических показателей в группах сравнения после лечения представлены в табл. 4.

Анализируя полученные данные, следует отметить, что достоверные различия выявлены в группах только по ИЛ-4. При этом часть больных с относительно

Таблица 3

### Результаты эффективности лечения больных болезнью Лайма

| Основные клинические признаки и последствия болезни | Продолжительность, сут    |                            |
|---|---------------------------|----------------------------|
|   | контрольная группа (n=96) | группа исследования (n=87) |
| Продолжительность мигрирующей эритемы*              | 8,3±1,2                   | 5,1±1,1                    |
| Продолжительность боли и зуда                       | 5,3±1,7                   | 3,4±0,9                    |
| Общая слабость*                                     | 5,3±0,4                   | 3,2±0,7                    |
| Снижение работоспособности                          | 4,9±0,3                   | 4,1±0,9                    |
| Ломота в теле                                       | 4,4±0,1                   | 3,9±0,8                    |
| Головная боль                                       | 3,7±0,2                   | 3,6±1,1                    |
| Нарушения сна                                       | 3,7±0,7                   | 2,9±0,2                    |
| Нарушения аппетита                                  | 3,1±0,9                   | 2,7±0,8                    |
| Наличие побочного действия лекарственных средств, % | 6                         | —                          |
| Частота выздоровления, %                            | 87,9                      | 95,2                       |
| Частота рецидивных и хронических форм, %            | 12,1                      | 4,8                        |

\*  $p < 0,05$ .

метить, что эти симптомы исчезали у всех пациентов опытной группы на 3–4-е сутки от начала лечения, тогда как в контрольной группе — на 6-е сутки.

В процессе лечения учитывали побочное действие лекарственных средств, которое наблюдалось только у пациентов, лечившихся цефтриаксоном (4 человека). Возникшие диспепсические явления проявлялись тошнотой, тяжестью в области эпигастрия, ухудшением аппетита. У одного пациента возникла аллергическая реакция на 3-й день лечения, которая характеризовалась зудом кожи и уртикарной экзантемой на животе, которые были купированы приемом кларитина. В параллельной группе побочные действия не наблюдались, что, возможно, связано с приемом вобэнзима, который нивелировал побочные действия антибиотиков.

Итак, по каждому из проанализированных симптомов обнаружен высокодостоверный терапевтический эффект в виде сокращения срока их проявлений в группе исследования.

При комплексной оценке средней продолжительности всех симптомов в группах установлено (рис. 4), что в целом нивелирование клинических проявлений заболевания в группе исследования ( $1,98 \pm 0,14$  суток) осуществлялось в 2,2 раза быстрее, чем в группе сравнения ( $4,4 \pm 0,29$  суток,  $p < 0,001$ ), что подтверждает эффективность комбинированной терапии.

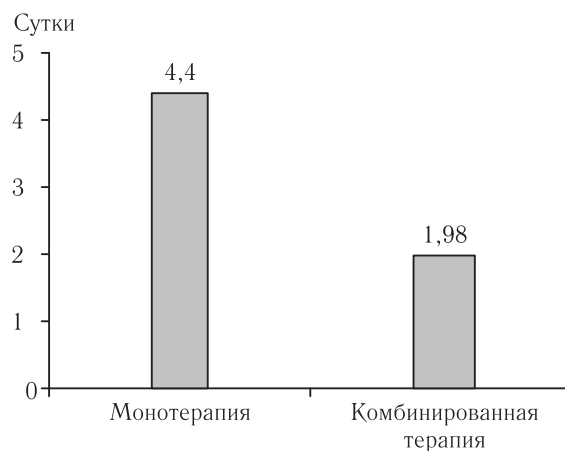


Рис. 4. Средняя продолжительность всех симптомов в группах сравнения.

низким содержанием цитокина ( $\leq 70,0$  пкг/мл) в группе исследования (41,7%) определялась в 4,1 раза чаще, чем в контрольной (9,1%,  $p < 0,05$ ), также у больных этой группы выявлена тенденция к более низким значениям их и по другим показателям. Кроме того, отмечена тенденция к увеличению части больных с наличием специфических антител Ig G в группе исследования (83,3%) по сравнению контрольной группой (72,2%,  $p > 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в отличие от клинической симптоматики, иммунологические показатели обладают большей торпидностью в плане их нормализации, что не позволяет

в полной мере проявиться эффекту комбинированной терапии. Однако, если просуммировать по каждому из показателей количество больных, у которых выявлены близкие к нормативу значения иммунологических показателей, и определить их удельный вес в каждой группе, то в группе исследования доля таких

описанного в литературе. Результаты лечения оказались достоверно лучше у пациентов, принимавших в комплексном лечении вобэнзим: выздоровление отмечалось в 95,2% случаев, тогда как в группе сравнения — в 87,9%. Рецидивирующее и хроническое течение, преимущественно встречалось у боль-

Таблица 4

## Значения иммунологических показателей у больных после лечения

| Показатель                    | Градация показателя | Контрольная группа (n=96) |      | Опытная группа (n=87) |      | p     |
|-------------------------------|---------------------|---------------------------|------|-----------------------|------|-------|
|                               |                     | абс.                      | %    | абс.                  | %    |       |
| Ig M <i>Borrel. burgdorf.</i> | +                   | 26                        | 27,0 | 43                    | 49,4 | >0,05 |
|                               | —                   | 70                        | 73,0 | 44                    | 50,6 | >0,05 |
| Ig G <i>Borrel. burgdorf.</i> | +                   | 71                        | 74,0 | 72                    | 82,7 | >0,05 |
|                               | ±                   | 17                        | 17,7 | 0                     | 0    | >0,05 |
|                               | —                   | 8                         | 8,3  | 15                    | 17,3 | >0,05 |
|                               |                     |                           |      |                       |      |       |
| СРБ, ед.                      | ≤10,0               | 47                        | 49,8 | 65                    | 74,7 | >0,05 |
|                               | ≥10,1               | 49                        | 50,2 | 22                    | 25,3 | >0,05 |
|                               | M±m                 | 10,8±0,61                 |      | 9,1±0,86              |      | >0,05 |
| ИЛ-1, пкг/мл                  | ≤50                 | 17                        | 17,7 | 36                    | 41,4 | >0,05 |
|                               | ≥50,1               | 83                        | 86,4 | 51                    | 58,6 | >0,05 |
|                               |                     |                           |      |                       |      |       |
|                               | M±m                 | 67,5±4,0                  |      | 64,4±7,1              |      | >0,05 |
| ИЛ-4, пкг/мл                  | ≤70,0               | 9                         | 9,3  | 36                    | 41,4 | <0,05 |
|                               | ≥70,1               | 87                        | 90,7 | 51                    | 58,6 | <0,05 |
|                               |                     |                           |      |                       |      |       |
|                               | M±m                 | 112,3±7,5                 |      | 85,1±5,4              |      | >0,05 |
| ФНП $\alpha$ , пкг/мл         | ≤75,0               | 9                         | 9,3  | 28                    | 32,2 | >0,05 |
|                               | ≥75,1               | 87                        | 90,7 | 59                    | 67,8 | >0,05 |
|                               |                     |                           |      |                       |      |       |
|                               | M±m                 | 137,7±11,9                |      | 93,4±5,7              |      | >0,05 |

больных составила 54,2%, а в контрольной группе достоверно ниже — 30% ( $p < 0,01$ ). Из этого следует, что тенденции более выраженного эффекта комплексного лечения по нормализации показателей иммунологического гомеостаза выявляют аддитивный эффект, определяющий в целом достоверно более значимую эффективность лечения с применением вобэнзима по сравнению с контрольной группой.

**Выводы.** Резюмируя вышесказанное, важно подчеркнуть: проведенное исследование выявило, что течение БЛ в зависимости от стадий в наших исследованиях практически не отличалось от такового,

этиотропное лечение которых проводилось без вобэнзима. Комплексная терапия вызвала более значимый по сравнению с монотерапией эффект, направленный на устранение клинических проявлений заболевания, что подтверждает синергизм антибиотиков с препаратами СЭТ. Кроме того, при назначении комбинированной терапии отмечена тенденция к более выраженной, чем при монотерапии, динамике значений иммунологических показателей по их нормализации. Достигнутый терапевтический эффект позволяет рекомендовать использование СЭТ при лечении БЛ.

## Литература

1. Малый В. П., Кратенко И. С. Системный клещевой боррелиоз (болезнь Лайма): учеб. пособие. — Харьков: Фолио, 2006. — 127 с.
2. Лобзин Ю. В., Усков А. Н., Козлов С. С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). — СПб.: Фолиант, 2000. — 156 с.
3. Ткаченко Л. В., Наглов В. А., Гриненко В. А., Кульшин В. Е. К вопросу об изучении новых природноочаговых инфекций в Харьковской области // Мат. научно-практ. конф. «Э питание особенно небезопасных инфекций». м. Іллічівськ, 21–23 вересня 2005 р. — С. 95–96.
4. Малый В. П., Разенкова А. Т., Баранов А. Е. Иксодовые клещевые боррелиозы — новая группа заболеваний у человека. От мигрирующей кольцевидной центробежной эритемы в Приморском крае до первых зарегистрированных случаев болезни Лайма в Белгородской области // Инфекции не знают границ: Мат. юбил. конф. / под ред. проф. В. П. Малого. — Прилож. к журналу «School of Fundamental Medicine Journal». — 1999. — Vol. 5, № 1. — Р. 64–65.



5. Опыт и перспективы системной энзимотерапии / под ред. В. Н. Коваленко // Сборник рефератов научных статей. — Киев: ФАДА, ЛТД, 2003. — 119 с.
6. Стернин Ю. И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии: пособие для врачей / Ю. И. Стернин, И. Б. Михайлов. — СПб.: ИнформМед, 2010. — 37 с.

Поступила в редакцию: 19.03.2014 г.

Контакт: Шепилева Наталья Владимировна, [shepileva.nataly@mail.ru](mailto:shepileva.nataly@mail.ru)

**Коллектив авторов:**

*Шепилева Наталья Владимировна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования. Харьков, пр. Героев Сталинграда, д. 160, e-mail: [shepileva.nataly@mail.ru](mailto:shepileva.nataly@mail.ru), тел. раб.: (057) 97-11-50, тел. моб.: +38050 303-79-02.

*Мальй Василий Пантелевич* — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования. Харьков, пр. Героев Сталинграда, д. 160, тел. раб.: (057) 97-11-50, тел. моб.: +38066 963-16-63.

*Нартов Павел Викторович* — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования. Харьков, пр. Героев Сталинграда, д. 160, e-mail: [nartovpavel@mail.ru](mailto:nartovpavel@mail.ru), тел. раб.: (057) 97-11-50, тел. моб.: +38067 902-58-91.

*Стернин Юрий Игоревич* — доктор медицинских наук, профессор кафедры восстановительной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. Санкт-Петербург, Кирочная, 41а, (812) 315-95-85. [mucos@mucos.ru](mailto:mucos@mucos.ru).

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 616-036.21

### РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СТАЦИОНАРЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

<sup>2,3</sup>Академик РАН Н. А. Беляков, <sup>3</sup>Академика РАН С. Ф. Багненко, <sup>1</sup>П. А. Дубикайтис, <sup>1</sup>Р. Р. Алимов, <sup>2,3</sup>Т. Н. Виноградова

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### PREVALENCE OF HIV IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

<sup>2,3</sup>Full member of the Russian Academy of Sciences N. A. Belyakov, <sup>3</sup>Full member of the Russian Academy of Sciences S. F. Bagnenko, <sup>1</sup>P. A. Dubikaytis, <sup>1</sup>R. R. Alimov, <sup>2,3</sup>T. N. Vinogradova

<sup>1</sup>St.-Petersburg Research Institute of Emergency Care n. a. I. I. Dzhanelidze, St.-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St.-Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, St.-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>I. P. Pavlov Medical University, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Доля ВИЧ-инфицированных, поступающих по неотложным показаниям в многопрофильный стационар, составила 0,5% от общего числа больных. Наибольшее число ВИЧ-инфицированных поступало на токсикологическое отделение. Максимальная летальность наблюдалась в группе хирургических больных. Число обращений в стационар ВИЧ-инфицированных больных имеет тенденцию к возрастанию.

**Ключевые слова:** ВИЧ, многопрофильный стационар, эпидемиология.

The number of income HIV-infected patients in a multidisciplinary hospital amounted to 0.5% of the total number of patients. The largest number of HIV-positive reported on the toxicological department. Maximum mortality was observed in the group of surgical patients. The number of hits to the hospital HIV-infected patients tends to increase.

**Key words:** HIV, multidisciplinary hospital, epidemiology.

**Введение.** Количество официально зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией в России на начало 2013 г. составляло 4 чел. на 1 тыс. населения, в Санкт-Петербурге 10 чел. на 1 тыс. населения. Реальное число больных ВИЧ-инфекцией может превышать эти цифры более чем в 2 раза [1]. В 2012 году в стране было выявлено 75,7 тысяч новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией, что на 12,5% больше чем в 2011 году [2]. ВИЧ инфекция, способна с течением времени нарушать деятельность иммунной системы человека, способствуя развитию оппортунистических инфекций, онкологических и других ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Указанные изменения существенно влияют на клиническое течение других, не связанных с ВИЧ болезней [3]. Лечение ВИЧ-инфекции предполагает пожизненный прием

антиретровирусных препаратов, что необходимо учитывать при подборе терапии других заболеваний у данной категории больных. Кроме того необходимо принять во внимание неизбежную психологическую напряженность, возникающую при исполнении медработником своих профессиональных обязанностей в среде ВИЧ-инфицированных пациентов [4, 5].

**Цель исследования:** изучить распространенность ВИЧ-инфекции среди больных, поступающих на лечение в многопрофильный стационар.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (НИИ СП) в период с 2003 по 2012 гг. За этот период было протестировано на ВИЧ более 13,5 тыс. образцов плазмы крови больных, обратившихся на лечение в клинику. Исследование проводи-

лось в соответствии с клиническими показателями для исследования на ВИЧ в добровольном порядке со стороны пациента по рекомендованным правилам [6]. Для тестирования применялся иммунофлюоресцентный анализ (ИФА) с использованием сертифицированных тест-систем [7]. Подтверждение положительных результатов осуществлялось методом иммуноблоттинга, проводимым в лаборатории СПб Центра СПИД. Больные, сообщавшие во время госпитализации о наличии у них ВИЧ без лабораторного подтверждения, в исследование не включались. В последующем анализировались компьютерная база данных НИИ СП и истории болезни ВИЧ-инфицированных больных. Полученные данные обрабатывались в программе MS Access, использовались методы параметрической статистики, корреляционный анализ и регрессия Кокса.

**Результаты и их обсуждение.** За десять лет среднее количество взятых образцов крови зафиксировано 2672 положительных проб на ВИЧ с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Всего за этот период было пролечено 400 тысяч больных, количество пациентов с ВИЧ составило 0,7% от общего числа обращений в стационар за указанный период. Показатели по числу проб на ВИЧ и число выявленных случаев приведено в таблице 1. Средний возраст ВИЧ-инфицированных больных на момент обращения составил 29,6 года (минимальный — 16 лет, максимальный — 71 год, 95% доверительный интервал от 16,6 лет до 42,6 года). Как следует из таблицы 1, число обследованных на ВИЧ колебалось в широких пределах от 600 до 2600 чел. в год, при этом максимальное количество больных выявилось в 2005 году, далее в год госпитализировалось от двухсот до трехсот человек с ВИЧ-инфекцией.

Распределение по профилю заболевания представлено в таблице 2. Отмечено, что гинекологические больные были в среднем на 5 лет младше, а терапевтические на 4 года старше среднего ВИЧ-инфицированного больного.

Обращает внимание устойчивая, практически линейная, тенденция к росту среднего возраста ВИЧ-инфицированных (рис. 1).

Среди ВИЧ-инфицированных больных, поступающих в стационар, мужчин было в 2,9 раза больше чем женщины, средний возраст мужчин и женщин не отличался. Распределение больных по полу и возрасту представлено на рис. 2. Отмечено преобладание мужчин практически во всех возрастных группах. Причем это преобладание стабильно сохранялось в течение всего времени исследования, что не соответствует общей тенденции эпидемии ВИЧ-инфекции и росту доли женщин среди ВИЧ-инфицированных [2, 8].

Обнаружена также тенденция к повторному поступлению ВИЧ-инфицированных больных в стационар. Доля повторных обращений составила 37,4%.

Из всех обратившихся в стационар за медицинской помощью ВИЧ-инфицированных больных 9% было выписано из приемного отделения на амбулаторное лечение, остальные были госпитализированы.

Таблица 1

**Количество обследованных и выявленных ВИЧ-инфицированных больных в разные годы наблюдения**

| Годы  | Обследовано | Кол-во больных с ВИЧ |
|-------|-------------|----------------------|
| 2003  | 1130        | 190                  |
| 2004  | 1209        | 165                  |
| 2005  | 2655        | 522                  |
| 2006  | 1115        | 198                  |
| 2007  | 569         | 242                  |
| 2008  | 714         | 277                  |
| 2009  | 867         | 270                  |
| 2010  | 1395        | 285                  |
| 2011  | 1655        | 225                  |
| 2012  | 2494        | 298                  |
| Итого | 13803       | 2672                 |

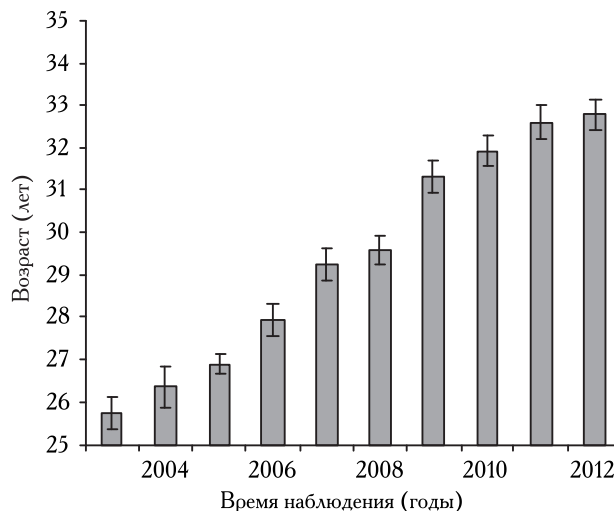


Рис. 1. Средний возраст больных в разные годы наблюдения.

ны. 3% в последующем были переведены в другие стационары (туберкулезные, психиатрические больницы, гнойный хирургический стационар). Умерло 5% больных. Умершие были в среднем на 4 года старше выписанных ВИЧ-инфицированных больных (табл. 3).

Средняя продолжительность госпитализации ВИЧ-инфицированного больного составила 4,7 дня (95% доверительный интервал от 1 до 22,9 дней). Обращает на себя внимание рост продолжительности

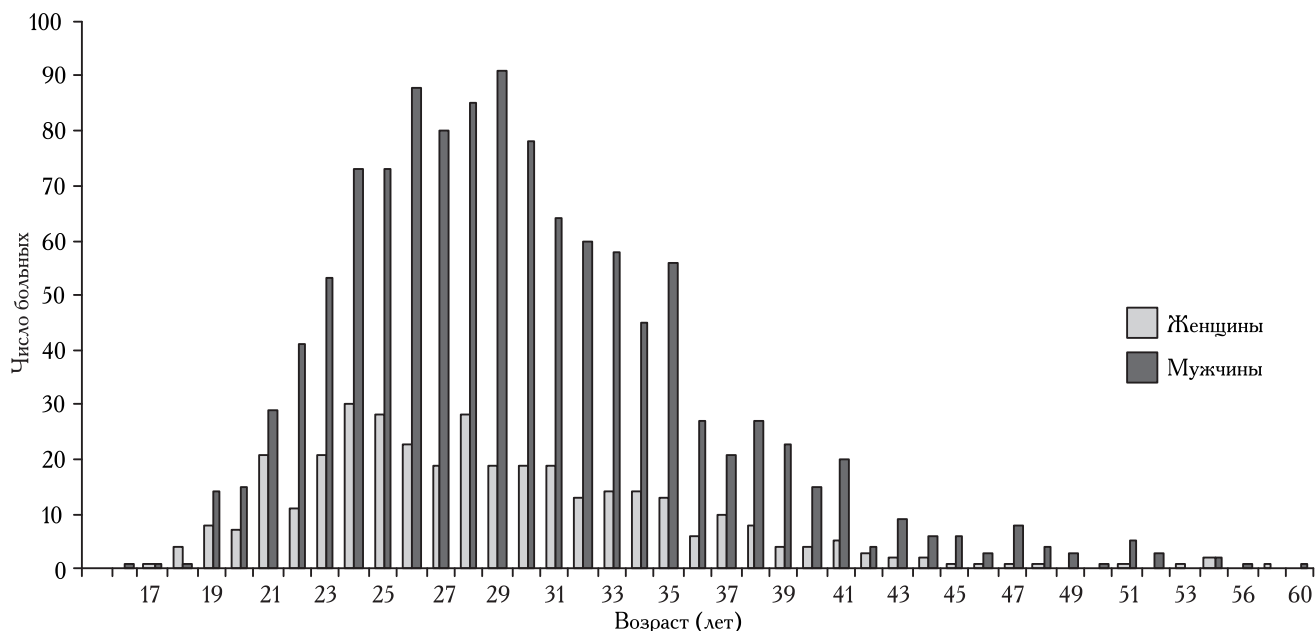


Рис. 2. Распределение ВИЧ-инфицированных больных по полу и возрасту.

сти нахождения ВИЧ-инфицированных больных в стационаре за последние 3 года (рис. 3).

В 2012 г. отмечено существенное увеличение числа больных, чье состояние при поступлении в стационарное отделение скорой медицинской помощи (СтОСМП) расценивалось как тяжелое и требова-

Наблюдаются различия в динамике обращения за стационарной помощью в зависимости от профиля основного заболевания (табл. 4). В последнее время отмечено снижение поступления больных с механической травмой и гинекологическими заболеваниями. Происходит рост госпитализации на психосоматиче-

Таблица 2

Распределение по стационару и средний возраст больных в зависимости от профиля заболевания

|               | Кол-во больных | Доля, % | Средний возраст, годы | Стандартное отклонение, δ |
|---------------|----------------|---------|-----------------------|---------------------------|
| Амбулаторный  | 219            | 8,2     | 30,03                 | 6,38                      |
| Гинекология   | 30             | 1,1     | 24,67                 | 3,818                     |
| Нейрохирургия | 26             | 1,0     | 27,08                 | 4,195                     |
| Ожоги         | 80             | 3,0     | 31,85                 | 7,667                     |
| Психосоматика | 67             | 2,5     | 29,52                 | 3,739                     |
| Терапия       | 232            | 8,7     | 34,23                 | 7,77                      |
| Токсикология  | 1619           | 60,6    | 28,55                 | 5,583                     |
| Травма        | 66             | 2,5     | 29,26                 | 5,704                     |
| Урология      | 26             | 1,0     | 30,92                 | 8,546                     |
| Хирургия      | 307            | 11,5    | 30,22                 | 6,579                     |
| Итого         | 2672           | 100,0   | 29,46                 | 6,272                     |

ло госпитализации в реанимационные отделения НИИ СП (рис. 4). При этом заметна тенденция к увеличению доли летальных исходов в последние 3 года наблюдения (рис. 5).

Все это свидетельствует о росте в структуре поступающих ВИЧ-инфицированных доли больных с различными проявлениями прогрессирующей иммуносупрессии, требующей более длительного и дорогостоящего лечения.

ское отделение и отделения термических поражений. Рост числа госпитализированных ВИЧ-инфицированных больных в терапевтические и токсикологическое отделения сменился снижением после пика в 2009 и в 2005 гг. соответственно. Кроме этого, стоит отметить доминирование токсикологического профиля госпитализации во все годы наблюдения, что соответствует общему распределению ВИЧ-инфицированных пациентов, где большинство пациен-

Таблица 3

## Исходы обращения в стационар и средний возраст больных с разными исходами

| Исход                      | Кол-во больных | Средний возраст, годы |
|----------------------------|----------------|-----------------------|
| Амбулаторная выписка       | 227 (9%)       | 29,82                 |
| Выписка                    | 2231 (83%)     | 29,18                 |
| Перевод в другой стационар | 81 (3%)        | 29,56                 |
| Смерть                     | 133 (5%)       | 33,27                 |
| Итого                      | 2672           | 29,46                 |

Таблица 4

## Динамика числа ВИЧ инфицированных больных в зависимости от профиля основного заболевания

| Год  | Итоговое значение | Гинекология | Нейрохирургия | Ожоги | Психосоматика | Терапия | Токсикология | Травма | Урология | Хирургия |
|------|-------------------|-------------|---------------|-------|---------------|---------|--------------|--------|----------|----------|
| 2003 | 191               | 9           | 7             | 5     | 3             | 9       | 101          | 10     | 7        | 33       |
| 2004 | 165               | 6           | 2             | 9     | 3             | 10      | 97           | 7      | 4        | 16       |
| 2005 | 522               | 6           | 2             | 7     | 11            | 11      | 408          | 11     | 0        | 48       |
| 2006 | 198               | 1           | 1             | 2     | 5             | 18      | 147          | 2      | 1        | 21       |
| 2007 | 242               | 1           | 3             | 3     | 3             | 28      | 121          | 11     | 4        | 43       |
| 2008 | 277               | 3           | 5             | 2     | 5             | 39      | 151          | 10     | 4        | 29       |
| 2009 | 270               | 0           | 2             | 1     | 3             | 40      | 155          | 5      | 2        | 23       |
| 2010 | 285               | 1           | 3             | 19    | 15            | 28      | 144          | 4      | 1        | 43       |
| 2011 | 225               | 3           | 1             | 15    | 17            | 29      | 101          | 5      | 2        | 21       |
| 2012 | 298               | 0           | 0             | 17    | 2             | 20      | 195          | 1      | 1        | 30       |

Таблица 5

## Основные причины обследования на ВИЧ

| ВИЧ-инфицированные больные     | Причина обследования | Число больных | Доля в целом, % | Доля в группе, % |
|--------------------------------|----------------------|---------------|-----------------|------------------|
| Впервые выявленные             | Наркомания           | 1362          | 51,0            | 83,2             |
|                                | Клинические признаки | 275           | 10,3            | 16,8             |
|                                | Итого                | 1637          | 61,2            | 100,0            |
| Состоят на учете в центре СПИД | Выявлены ранее       | 1035          | 38,8            |                  |
| Всего                          |                      | 2672          | 100,0           |                  |

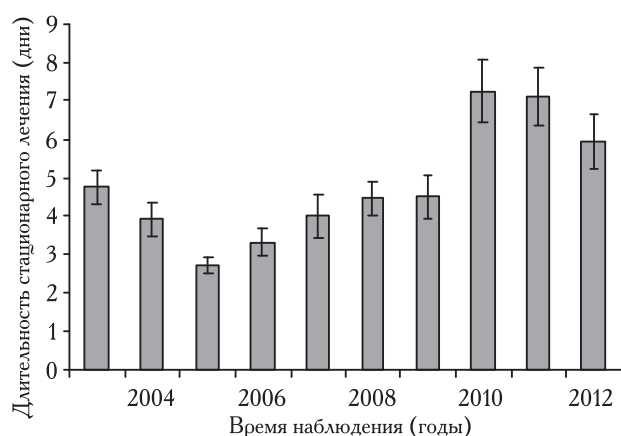


Рис. 3. Средняя длительность стационарного лечения ВИЧ-инфицированных больных в разные годы наблюдения.

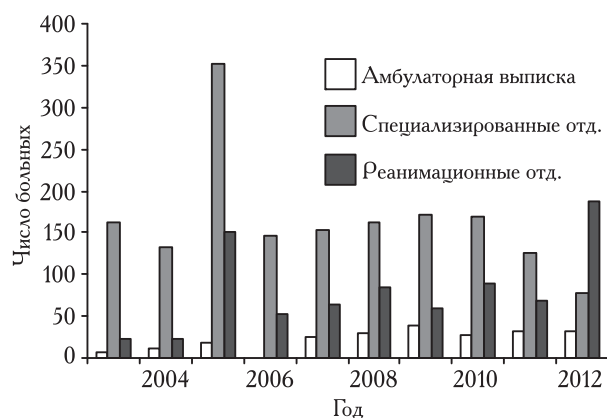


Рис. 4. Распределение больных по трем группам в разные годы исследования (амбулаторная выписка, специализированное отделение, реанимационное отделение).

тов являлись или являются активными наркопотребителями [7].

Представляет интерес соотношение числа обследованных и числа выявленных ВИЧ-инфицированных

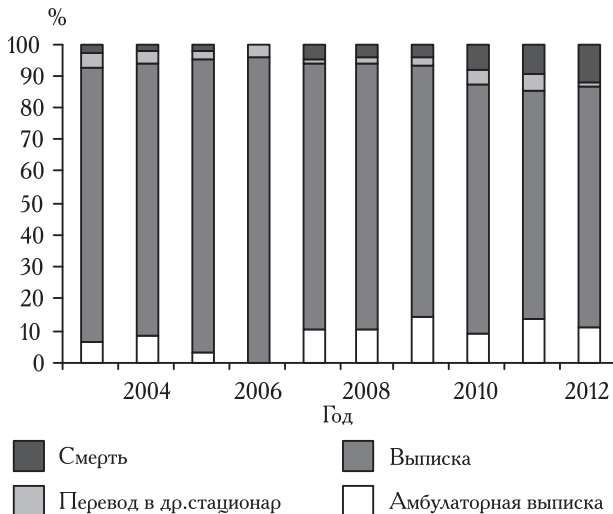


Рис. 5. Динамика исходов поступления ВИЧ-инфицированных больных в НИИ СП.

больных (рис. 6). За время исследования в НИИ СП по разным показаниям было протестировано на наличие ВИЧ-инфекции 13 тыс. 803 человека. Из них

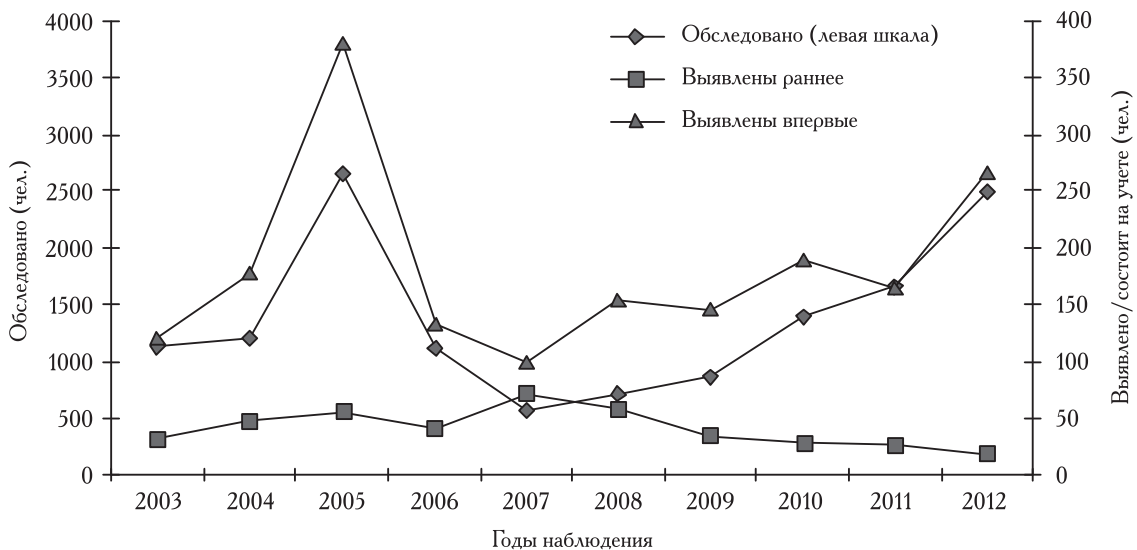


Рис. 6. Динамика обследования, выявления и постановки на учет.

2 тыс. 672 теста оказались положительными (16,4%). Последующий анализ показал, что из всех ВИЧ-положительных больных 673 (25,2%) уже состояли на учете по поводу ВИЧ-инфекции, но при поступлении не сообщили об этом. 1637 впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией было поставлено на учет. Анализ динамики этих показателей позволяет отметить, что пик раннего выявления (до обращения в стационар) приходится на 2001 г., т. е. на период вспышки эпидемии в городе и стране [9]. В то же время максимум выявления ВИЧ-инфекции в стационаре пришелся на 2005 г. — с отставанием на 4 года. Отмечается прямая корреляционная зависимость числа выявлен-

ных от числа обследованных больных (коэффициент корреляции 0,64). Ранее нами было проведено сплошное тестирование всех больных в приемном покое с помощью «быстрых тестов» [10]. Было установлено, что более двух процентов обратившихся в стационар показали наличие антител на ВИЧ.

Поводом к обследованию (рис. 7) в 83% случаев выявления ВИЧ-инфекции явилось употребление наркотических веществ больным (код 102) и в 17% клинические показания (код 113). В 1035 случаях (38,3% от общего числа госпитализаций ВИЧ-инфицированных) диагноз ВИЧ-инфекции был выявлен ранее (табл. 5).

Оценка динамики причин обследования ВИЧ-инфицированных показала рост числа обследованных как по причине злоупотребления наркотическими веществами (код 102), так и по клиническим показаниям (код 113) (рис. 7). В 2005 году был отмечен скачок результативного обследования по коду 102 (наркомания). Число выявленных ВИЧ-

инфицированных по клиническим показаниям оставалось несущественным до 2010 года, но в последующем оно стабильно росло. Доля ВИЧ-инфицированных с ранее установленным диагнозом ВИЧ прогрессивно снижалась в общем количестве больных с 2007 года.

Общая летальность составила 4,9%. Максимальная летальность наблюдалась в группе хирургических больных (20,2%). У терапевтических и ожоговых больных летальность была выше средней (11,2% и 7,3% соответственно). В самой массовой группе — больных токсикологического профиля — летальность составила 2,3%. В группе травматоло-

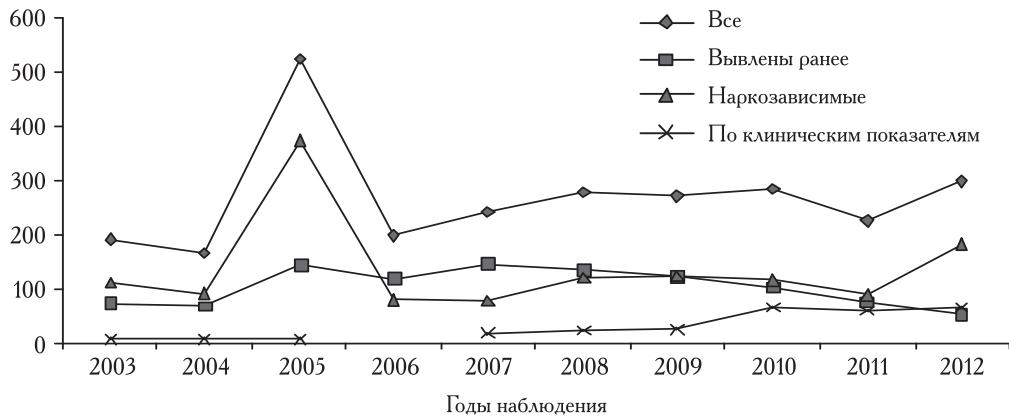


Рис. 7. Динамика выявления больных в зависимости от причин обследования.

гических и гинекологических больных летальности не наблюдалось. Отмечена прямая зависимость между риском летального исхода и числом госпитализаций отдельного больного в стационар. При числе госпитализаций до 2 на одного больного летальность не превышала среднюю, от 3 до 5 госпитализаций летальность достигала 9,3%, больше 5 госпитализаций на одного больного — летальность составила 11,5%. Кроме того, риск смерти для ВИЧ-инфицированного зависел от причин обследования на ВИЧ. В группе больных обследованных по коду 113 (клинические показания) риск смерти был выше по сравнению с кодом 102 (наркомания) (рис. 8).

**Обсуждение результатов.** Доля выявленных ВИЧ-инфицированных в потоке больных за все время наблюдения составила 0,8% от их общего количества. Однако на этот показатель существенно повлиял резкий всплеск 2005 года, когда доля ВИЧ-инфицированных превысила 1,1%. В настоящее время этот показатель стабилизировался на уровне 0,5%.

График, представленный на рис. 6 позволяет предположить, что основной пул ВИЧ-инфицированных больных, поступающих в НИИ СП, сформировался в 2000–2002 гг., вероятно в среде наркоманов. К 2005 г., т.е. с отсрочкой в 4–5 лет, эти больные стали поступать за стационарной медицинской помощью (см. рис. 6, максимум на кривой впервые выявленных). Наиболее частой причиной для первых обращений являлись передозировка наркотических средств, травмы и для лиц женского пола — гинекологические заболевания. Сроки госпитализаций в тот период времени составляли 4–5 дней, летальность не превышала 3%, средний возраст — 27 лет. В последующие годы наблюдалось увеличение среднего возраста больных, среди причин обращения появлялись терапевтические и хирургические заболевания, возникающие на фоне

прогрессирующего иммунодефицита. При этом сроки и стоимость лечения возрастали. Росло число повторных госпитализаций и летальность (до 12% в 2012 году). Поводом для обследования на ВИЧ все чаще становятся клинические проявления

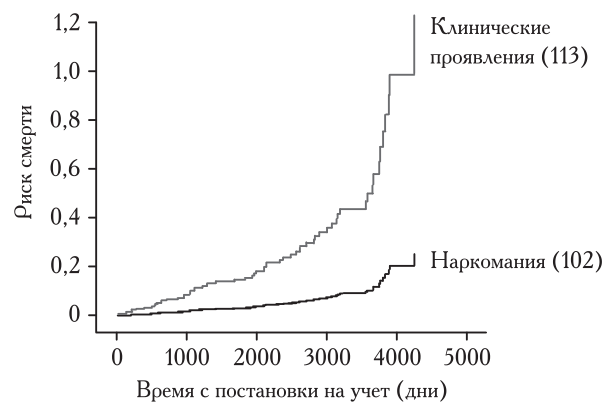


Рис. 8. Риск смерти (регрессия Кокса) для больных, обследованных на ВИЧ по разным кодам.

иммунодефицита, однако ведущая причина была и есть употребление наркотиков, что указывает на сохранение инъекционного пути заражения как лидирующего, по крайней мере, среди активных наркопотребителей.

**Выводы.** Частота выявления ВИЧ-инфекции в потоке больных, поступающих в многопрофильный стационар скорой помощи, в настоящее время составляет 0,5%. Наибольшее число ВИЧ-инфицированных больных госпитализируется в отделение токсикологии, что обусловлено большим процентом наркопотребителей среди ВИЧ-инфицированных пациентов. Максимальная летальность среди ВИЧ-инфицированных больных наблюдается на отделениях хирургического профиля.

С течением времени наблюдается увеличение среднего возраста ВИЧ-инфицированных, длительности лечения и летальности.

## Литература

1. Государственная стратегия противодействия распространению заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), в Российской Федерации на период до 2020 года. Научно-практическая конференция «Профилактика ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации» 5 декабря 2013 года, Москва.
2. Глобальный доклад: Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа, 2012. «ЮНЭЙДС / JC2417R».
3. Лобзин Ю. В., Буланьков Ю. И., Болехан В. Н., Орлова Е. С. ВИЧ-инфекция в многопрофильном стационаре // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 5. — С. 32–35.
4. Parmeggiani C., Abbate R., Marinelli P., Angelillo I. F. Healthcare workers and health care-associated infections: knowledge, attitudes, and behavior in emergency departments in Italy // BMC Infect Dis. — 2010. — Vol. 23. — P. 10–35.
5. Багненко С. Ф., Дубикайтис П. А., Баранов А. В., Рассохин В. В., Беляков Н. А. Отношение врачей хирургических специальностей к проблеме распространения ВИЧ инфекции и оказания помощи этим больным // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 1. — С. 89–93.
6. Багненко С. Ф., Дубикайтис П. А., Минаев Н. В. Структура обращений ВИЧ-инфицированных больных в стационар скорой помощи // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 81–87.
7. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с., ил.
8. Годков М. А. Частота выявления и распределения ВИЧ-инфицированных пациентов в многопрофильном стационаре скорой медицинской помощи / М. А. Годков; НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (М.) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2004. — № 1. — С. 38–41.
9. ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге. ВИЧ/СПИД: информационно-аналитический бюллетень / под ред. Н. А. Белякова и В. В. Рассохина. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2012. — № 1. — 80 с.
10. Виноградова Т. Н., Лисицина Э. Н., Крутицкая Л. И., Еришова И. А., Маклакова В. А., Сизова Н. В., Дубикайтис П. А. Возможности и необходимость оптимизации скрининга населения на ВИЧ-инфекцию // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 101–108.

Поступила в редакцию: 19.03.2014 г.

Контакт: Дубикайтис Петр Александрович, [Infte@mail.ru](mailto:Infte@mail.ru)

## Коллектив авторов:

*Беляков Николай Алексеевич* — профессор, академик РАН, руководитель СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Адрес: Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, лит. А., тел. +7 (812) 251-08-53.

*Багненко Сергей Федорович* — профессор, академик РАН, ректор Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. e-mail: [rector@1spbgtm.ru](mailto:rector@1spbgtm.ru); *Дубикайтис Петр Александрович* — к.м.н., научный сотрудник отдела организации скорой медицинской помощи ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе». e-mail: [Infte@mail.ru](mailto:Infte@mail.ru).

*Алимов Руслан Ряшидович* — к.м.н., старший научный сотрудник отдела организации скорой медицинской помощи ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе».

*Виноградова Татьяна Николаевна* — к.м.н., заместитель главного врача по научно-организационной работе СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Адрес: Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, лит. А.



УДК 616-002.5

## РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ: ВЛИЯНИЕ ВНЕШНИХ И ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ

*Г. С. Баласанянц*

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

## DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS EPIDEMIC PROCESS: INFLUENCE OF EXTERNAL AND INTERNAL FACTORS

*G. S. Balasaniantc*

St.-Petersburg Research Institute of Phthysipulmonology, St.-Petersburg, Russia

© Г. С. Баласанянц, 2014 г.

Эпидемический процесс при туберкулезе характеризуется снижением основных показателей, что, несомненно, можно считать благоприятной тенденцией. Внутри процесса происходит постепенная, но неуклонная смена с лекарственно чувствительной на лекарственно устойчивую микробную популяцию, последствием чего являются разнообразные организационные и медицинские сложности терапии таких больных. Одновременно происходит и смена популяции больных туберкулезом с увеличением доли больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Недостатки выявления ВИЧ-инфекции, возрастание числа больных, у которых ВИЧ-инфекция выявляется на поздних стадиях, при широкой инфицированности населения МБТ приводят быстрому переходу в стадию туберкулезной болезни. Антиретровирусная терапия, активно назначаемая пациентам с ВИЧ-инфекцией, пока не оказывает влияния на этот процесс.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственная устойчивость микобактерий, сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Tuberculosis epidemic process is characterized by decreasing in the basic epidemiological indexes which is possible the favorable tendency. Inside the process gradual and steady changing from drug sensitive on drug resistant Mycobacterium tuberculosis population has taken place that has the consequence various organizational and medical complexities of therapy of the patients. Simultaneously population of tuberculosis patients is also change with increasing the proportion of patients with a combination of tuberculosis and HIV-infection. Lacks of HIV early detection, growth of HIV patients with prolonged stages of HIV and wide spreading of tuberculosis contamination among population become the reason of fast transformation latent tuberculous infection to disease. Antiviral therapy actively appointed to HIV patients does not render influence on this process yet.

**Key words:** tuberculosis, drug resistance of MBT, a combination of tuberculosis and the HIV infection.

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России носит стабильно улучшающийся характер. В 2013 году заболеваемость оставила 63 на 100 тысяч населения, уменьшившись с 2008 года, когда был зарегистрирован пик показателя 85,1 на 100 тысяч населения, на 26%. Показатель смертности в 2013 году снизился до 11,4 на 100 тысяч населения, и, по сравнению с 2005 годом, когда отмечали максимум показателя (22,6 на 100 тысяч населения), смертность от туберкулеза сократилась на 49,6%.

Качество оказания противотуберкулезной помощи — соотношение заболеваемости туберкулезом и смертности от туберкулеза — повысилось с 3,7 в 2005 до 5,5 в 2013 году. Заболеваемость туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет, отражающая объем бациллярного ядра общества, уменьшилась впервые после 2009 года на 11,6% (с 16,4 до 14,5 на 100 тысяч детей). Доля туберкулеза как причины смерти

в структуре смертности населения России от инфекционных и паразитарных болезней продолжает сокращаться: 2005 год — 82,8%; 2012 год — 56%; 2013 год — 51,3%. Доля туберкулеза как причины смерти в структуре смертности населения России от всех причин также сокращается: 2005 год — 1,4%; 2012 год — 0,94%; 2013 год — 0,87%. Приведенные данные свидетельствуют о положительной динамике эпидемического процесса.

Эпидемический процесс, согласно определению В. Д. Белякова — это «процесс взаимодействия неоднородной по степени предрасположенности к возникновению патологии популяции людей с неоднородными по характеру и силе воздействия неблагоприятными факторами среды обитания, проявляющийся скрытыми и манифестными формами заболеваний» [1].

В эпидемическом процессе туберкулезной инфекции происходят изменения, которые не всегда мож-

но охарактеризовать как положительные, и на этот процесс оказывают влияние разнообразные внешние и внутренние факторы. Часть этих факторов имеет общемедицинский характер, например, экологические изменения, постарение населения и проч. Но существуют и сугубо фтизиатрические причины изменения эпидемического процесса, а также факторы, которые ярко проявляются именно при туберкулезе.

Тремя равновеликими составляющими эпидемического процесса являются источник патогенного воздействия (в случае туберкулеза — источники микобактерий туберкулезного комплекса, МБТ), восприимчивое население и механизмы передачи патогенного воздействия.

Что касается первой части триединого эпидемического процесса — популяции микроорганизмов, то современной особенностью МБТ является изменение мутационных свойств с развитием и прогрессированием феномена лекарственной устойчивости [6, 24]. Распространение МБТ с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью стало одной из наиболее серьезных проблем как отечественной, так и мировой фтизиатрии [2, 27]. Изменение свойств МБТ можно отнести к внутренним факторам эпидемического процесса.

Длительное бесконтрольное использование противотуберкулезных препаратов привело к появлению лекарственно устойчивых (ЛУ) форм МБТ с самого начала химиотерапии и продолжалось в течение 1970–80-х годов [8–10, 14–17, 19, 20]. Сложность этого процесса обусловлена тем, что феномен лекарственной устойчивости при туберкулезе закрепляется на генном уровне [4] и передается микобактериями по наследству.

Однако благополучное течение эпидемического процесса в 1970–80-е годы, обусловленное, в первую очередь, активным выявлением больных на этапах туберкулезного процесса до появления бактериовыделения, не только снизило бациллярную нагрузку в обществе, но и «отложило» проблему лекарственной устойчивости. Смена популяции МБТ шла медленно, так как частота заражения была небольшой.

Активация эпидемического процесса в 90-х годах привела к быстрому распространению ЛУ возбудителя, для которого ослабленный человеческий организм стал благоприятной средой обитания. Недостаток лекарственных средств, назначение неполных схем лечения способствовали этому процессу. И уже с середины 1990-х годов вопрос лекарственной устойчивости МБТ стал приобретать популяционный характер и оказывать влияние на эпидемическую ситуацию. Концепция туберкулеза как иммунопатоло-

гического состояния, при котором МБТ играют лишь роль триггера, провалилась.

Это подтолкнуло противотуберкулезную службу к повышению качества микробиологических исследований, что увеличило «выявляемость» лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Дальнейшее расширение спектра микробиологических исследований, появление молекулярно-генетических технологий идентификации ЛУ продолжает «открывать» для фтизиатров запасы МЛУ туберкулеза, приписанные во второй половине XX века [18].

Попытка остановить этот процесс началась с улучшения лекарственного обеспечения в начале 2000-х годов, однако при отсутствии строго контролируемого лечения, мер инфекционного контроля полное лекарственное обеспечение привело лишь к амплификации лекарственной устойчивости МБТ на популяционном уровне. В настоящее время одна из составляющих частей эпидемического процесса — популяция микроорганизма — широко представлена ЛУ формами возбудителя: в стране доля больных с МЛУ МБТ среди больных туберкулезом органов дыхания, выделяющих МБТ, составляет 40% (2013). Среди территорий СЗФО доля больных с МЛУ на конец года в Архангельской области составила 51,5%, в Мурманской — 51,4%, Новгородской — 57,9%, Псковской — 64,3%. Сформировался порочный круг: заражение МЛУ МБТ способствует низкой эффективности лечения, что приводит к дальнейшему распространению МЛУ. За длительный срок лечения МЛУ туберкулеза препаратами резервного ряда происходит амплификация лекарственной устойчивости. Дальнейшее распространение в популяции осуществляется МБТ с расширенным спектром лекарственной устойчивости, что «обогастило» фтизиатрическую лексику понятиями широкой и предшествующей широкой лекарственной устойчивости [5, 12, 22, 27].

Еще одним важным компонентом популяции микроорганизма можно считать сведения о распространности *M. tuberculosis* штамма Beijing на территории России [4, 6, 21]. Строго говоря, этот феномен нельзя отнести к современным особенностям эпидемического процесса, так как идентификация МБТ штамма Beijing больше отражает факт появления новых возможностей изучения МБТ, но не изменение самого эпидемического процесса за последние десятилетия [7, 25]. Более того, если предположить, что МБТ семейства Beijing циркулируют на территории бывшего СССР хотя бы несколько десятилетий (самая «современная» теория предполагает распространение МБТ штамма Beijing с начала 50-х годов прошлого века), и сопоставить эти данные

с исследованиями, указывающими на более быструю способность МБТ этой принадлежности к развитию лекарственной устойчивости [21], то становится понятным, что при появлении противотуберкулезных препаратов в нашей стране развитие лекарственной устойчивости МБТ было фактически предопределено. Ускорение, заданное эпидемическому процессу в 1990-е годы, только проявило этот процесс.

«Механизм передачи инфекции — эволюционно сформировавшийся способ перемещения возбудителей, обеспечивающий их сохранение как биологических видов». При туберкулезе аэрогенный механизм передачи инфекции, некогда сменивший алиментарный, как пишет Б. Л. Черкасский [11], не вызывает сомнения. Но нельзя не отметить, что в последние годы активизировались и другие механизмы и пути передачи инфекции.

Что касается третьей составляющей эпидемического процесса — популяции макроорганизмов, то в последние годы она также претерпела значительные изменения. Это обусловлено, в первую очередь, последствиями эпидемической вспышки начала 1990-х годов. Резкое ухудшение эпидемической ситуации было связано с экономическими и социальными переменами, произошедшими на всем постсоветском пространстве, что и привело к расширению групп риска по туберкулезу за счет появления новых социальных групп. Значительное снижение уровня жизни населения, снижение коллективного иммунитета сопровождалось утяжелением течения туберкулезного процесса и возвращением форм туберкулеза, забытых фтизиатрами — казеозной пневмонии и милиарного туберкулеза. Доля больных с терапевтически некурабельными формами туберкулеза с бактериовыделением значительно возросла, что способствовало быстрому распространению инфекции.

Такие социальные факторы, как неконтролируемая миграция и социальная дезадаптация населения, привели к появлению новых групп риска развития туберкулеза — мигрантов и лиц без определенного места жительства, которые прочно заняли свои эпидемиологические ниши. В 2013 году иностранные граждане, лица-БОМЖ составили соответственно 2,7% и 2,3%, т. е. эти группы невелики, но каждая вносит свой вклад в эпидемический процесс.

В 2013 году среди впервые выявленных больных туберкулезом была высока доля иностранных граждан в Москве (13,8%) и Санкт-Петербурге (18,1%), Калужской области (17,7%). Вопрос о том, как влияет эта группа на развитие процесса, остается открытым. Для его понимания нужны эпидемиологические и популяционные молекулярно-генетические исследования, без которых трудно по-

нять, приезжают ли в страну пациенты с активными формами туберкулеза или трудные условия труда и быта быстро переводят инфицирование лиц, прибывших из стран с высоким уровнем заболеваемости и распространенности туберкулеза, в активную болезнь. Не исключено, что неблагоприятная среда обитания становится только фактором снижения иммунитета, и лишь потом происходит заражение МБТ страны-хозяина.

Влияние людей без определенного места жительства на эпидемический процесс обусловлено не численностью таких пациентов, а тяжестью туберкулезного процесса, сопровождающегося обильным бактериовыделением и распространением инфекции. Следует отметить, что среди них больше всего лиц, заболевших впервые туберкулезом, в 2013 году было зарегистрировано в Москве (6,2%), Астраханской (5,3%), Новгородской (6,6%) и Саратовской (5,2%) областях.

Третья внешняя категория, влияющая на эпидемический процесс — это прибывающие из мест лишения свободы (МЛС). Каждый десятый больной впервые выявленным туберкулезом в нашей стране прибывает из заключения. Доля лиц, находящихся в учреждениях ФСИН РФ, в структуре заболевших составила в 2013 году 10,2%, больше всего заключенных и подследственных во Владимирской (31,2%) области, республиках Коми (23%) и Мордовия (29,8%).

В последние годы таких пациентов стало значительно меньше, чем в 90-е годы XX века, однако данная категория является весьма значимым распространителем туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя и нерешенные вопросы эпидемического надзора в этой группе негативно отражаются на всем населении.

Из внутренних факторов следует обозначить снижение популяционного иммунитета 90-х годов, связанное с состоянием хронического стресса, алиментарными нарушениями, значительной алкоголизацией населения, так как в последующие десятилетия состояние коллективного иммунитета населения улучшилось не в полной мере. Об этом косвенно свидетельствует доминирование экссудативно-казеозного типа воспаления в патогенезе туберкулеза, а также сохранение диссеминированным туберкулезом второй позиции в структуре клинических форм туберкулеза. Однако ведущую роль в изменении третьей составляющей части эпидемического процесса — популяции людей — сыграло и продолжает играть нарастание эпидемии ВИЧ-инфекции в стране.

Если в начале эпидемии ВИЧ-инфекции доля пациентов с сочетанной патологией была невелика, что

можно объяснить небольшой долей больных ВИЧ-инфекцией с низким иммунным статусом, то в настоящее время и фтизиатры, и инфекционисты свидетельствуют о коинфекции как важной проблеме на стыке медицинских специальностей. Вспышка туберкулеза в 1990-е годы распространила МБТ в населении и увеличила значительно долю инфицированных МБТ людей. Наложение на этот процесс эпидемии ВИЧ-инфекции, рост регистрации больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа, неизбежно сопровождается увеличением пропорции случаев сочетанного заболевания. В настоящее время 12,5% впервые выявленных больных туберкулезом имеют одновременно ВИЧ-инфекцию; заболеваемость ТБ+ВИЧ в 2009 году составила 4,4, 2012 — 5,9, 2013 — 6,5 на 100 тысяч населения. ВИЧ-инфекция, точнее, ее прогрессирование, — основная причина смерти больных туберкулезом: в 2013 году 47,5% умерших с диагнозом туберкулез имели и ВИЧ-инфекцию. Происходит постепенная замена популяции больных туберкулезом, когда при ежегодном общем снижении заболеваемости и распространенности растет доля больных с сочетанием инфекций.

ВИЧ-инфекция в 4б, 4в и 5 стадиях делает практически невозможным эффективное излечение таких больных, так как у них развиваются генерализованные формы туберкулеза. Справедливости ради следует отметить, что эти клинически самые тяжелые пациенты с эпидемической точки зрения менее опасны, так как болезнь уходит «вглубь», в кровеносную систему, и больные не выделяют в окружающую среду МБТ.

Сложность их лечения обусловлена еще и тем, что у таких больных имеет место сочетание двух основных проблем фтизиатрии: кроме ВИЧ-инфекции, они в 64–72% случаев заражаются МЛУ МБТ [23].

Таким образом, эпидемический процесс при туберкулезе в целом можно охарактеризовать как активно развивающуюся динамическую систему. Общее направление характеризуется снижением основных показателей, что, несомненно, можно считать благоприятной тенденцией.

Внутри процесса происходят изменения в двух основных направлениях. Происходит постепенная, но пока неуклонная смена микробной популяции с лекарственно чувствительной на лекарственно устойчивую, последствием чего являются сложности терапии таких больных, связанные как с организационными причинами (длительность лечения, сложности формирования приверженности пациентов к лечению), так и с медицинскими факторами (проблема новых эффективных химиопрепаратов, своеобразное течение самого туберкулезного процесса).

Одновременно происходит и смена популяции больных туберкулезом с увеличением доли больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Недостатки выявления ВИЧ-инфекции, рост числа больных, у которых ВИЧ-инфекция выявляется на поздних стадиях, при широкой инфицированности населения МБТ приводят к быстрому переходу в туберкулезную болезнь. Антиретровирусная терапия, активно назначаемая пациентам с ВИЧ-инфекцией, пока не оказывает влияния на этот процесс.

### Литература

1. Беляков В. Д., Яфаев Р. Х. Эпидемиология. — М.: Медицина, 1989. — 416 с.
2. Васильева И. А., Самойлова А. Г., Багдасарян Т. Р., Зимица В. Н., Черноусова Л. Н. Зависимость результатов лечения больных туберкулезом от спектра лекарственной устойчивости МБТ // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 10. — С. 28–32.
3. ВОЗ, Европейское региональное бюро. Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ, 2011–2015 гг. — Баку, 2011. — 236 с.
4. Норкина О. В., Кишин В. Н., Мокроусов И. В., Курунов Ю. Н., Краснов В. А., Филипенко М. Л. Генетическое разнообразие *Mycobacterium Tuberculosis* и оценка факторов риска распространения заболевания туберкулезом в Сибирском регионе России методами молекулярной эпидемиологии // Мол. ген., микробиол. вирусол. — 2003. — № 3. — С. 9–18.
5. Комиссарова О. Г., Ерохин В. В., Абдуллаев Р. Ю., Васильева И. А. Спектр лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis* у больных туберкулезом при полирезистентности, множественной и обширной лекарственной устойчивости // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 202–203.
6. Маркелов Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в республике Карелия: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2011. — 41 с.
7. Мокроусов И. В., Нарвская О. В., Вязовая А. А., Оттен Т. Ф., Вишневецкий Б. И. Геноидентификация эпидемиологически и клинически значимого варианта *Mycobacterium Tuberculosis* BeijingB0/W148 // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 10. — С. 33–36.
8. Рабухин А. Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. — М.: Медицина, 1970. — 327 с.
9. Стукалова В. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза // Современные проблемы туберкулеза. — 1954. — № 5. — С. 3–14.
10. Хоменко А. Г. Химиотерапия туберкулеза легких / под ред. А. Г. Хоменко. — М., 1980. — 278 с.
11. Черкасский Б. Л. Глобальная эпидемиология. — М.: Практическая медицина, 2008. — 447 с.

12. *Becerril-Montes P., Said-Fernandez S., Luna-Herrera J., Caballero-Olin G., Enciso-Moreno J. A., Martinez-Rodriguez H. G., Padilla-Rivas G., Nancy-Garza-Trevino E., Molina-Salinas G. M.* A population-based study of first and second-line drug-resistant tuberculosis in a high-burden area of the Mexico/United States border // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*— 2013.— Vol. 108 (2).— P. 160–166.
13. *Corbett E. L., MacPherson P.* Tuberculosis screening in high human immunodeficiency virus prevalence settings: turning promise into reality // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*— 2013.— Vol. 17 (9).— P. 1125–1138.
14. *Hofmann P., Nickel L.* Tubercle bacillus resistance and the drug blood level during conteben, PAS and streptomycin therapy of pulmonary tuberculosis // *Tuberkulosearzt.*— 1950.— Vol. 4 (12).— P. 695–702.
15. *Josikasa A., Roy T. E., Boyd G.* Development of resistance by *Mycobacterium tuberculosis* to streptomycin, viomycin, and paraaminosalicylic acid // *Am. J. Dis. Child.*— 1952.— Vol. 84 (6).— P. 747–748.
16. *Karlson A. G., Feildman W. H.* Resistance of tubercle bacilli to streptomycin in guinea pigs after administration of the drug; the effect on response to treatment with streptomycin // *J. Bacteriol.*— 1947.— Vol. 54 (1).— P. 67.
17. *Linz M. R.* Development of resistance and persistence of sensitivity to streptomycin in *Mycobacterium tuberculosis* and in tuberculosis // *Lyon Med.*— 1951.— Vol. 185 (51).— P. 425–427.
18. *Marks S. M., Seaworth B., Hirsch-Moverman Y., Armstrong L., Mase S., Salcedo K., Oh P., Graviss E. A., Colson P. W., Armitige L., Revuelta M., Sheeran, K.* TB Epidemiologic Studies Consortium. Treatment practices, outcomes, and costs of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, United States, 2005–2007 // *Flood J. Emerg. Infect. Dis.*— 2014.— Vol. 20 (5).— P. 812–821.
19. *Meissner G.* Virulence of chemo-resistant tubercle bacteria. I. A case of double resistance to streptomycin and isoniazid // *BeitrKlinTuberkSpezifTuberkuloseforsch.*— 1953.— Vol. 110 (3).— P. 219–226.
20. *Meyer L., Durand M.* Increasing frequency of resistance to isoniazid in patients arriving at the sanatorium // *Rev. Tuberc.*— 1954.— Vol. 18 (7–8).— P. 740–746.
21. *Mokrousov I., Otten T., Vishnevsky B., Narvskaya O.* Molecular basis of anti-tuberculosis drug resistance and its genotypic detection in Russia // *Trends in DNA fingerprinting research* (ed. M. M. Read).— Nova Science Publishers.— 2005.— P. 83–109.
22. *O'Donnell M. R., Padayatchi N., Kvasnovsky C., Werner L., Master I., Horsburgh CR Jr.* Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection // *Emerg Infect Dis.*— 2013.— Vol. 19 (3).— P. 416–424.
23. *Sanchez-Padilla E., Ardizzoni E., Sauvageot D., Ahoua L., Martin A., Varaine F., Adatu-Engwau F., Akeche G., Salaniponi F., Bonnet M.* Multidrug- and isoniazid-resistant tuberculosis in three high HIV burden African regions // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2013.— Vol. 17 (8).— P. 1036–1042.
24. *Seyoum B., Demissie M., Worku A., Bekele S., Aseffa A.* Prevalence and Drug Resistance Patterns of *Mycobacterium tuberculosis* among New Smear Positive Pulmonary Tuberculosis Patients in Eastern // *Tuberc. Res. Treat.*— 2014.— Vol. 753.— P. 492.
25. *Sola C., Filliol I., Gutierrez M. C., Mokrousov I., Vincent V., Rastogi N.* Spoligotype database of *Mycobacterium tuberculosis*: biogeographic distribution of shared types and epidemiologic and phylogenetic perspectives // *Emerg. Infect. Dis.*— 2001.— Vol. 7.— P. 390–396.
26. *Stangl E.* Routine method of determining streptomycin resistance of the tubercle bacillus // *Wien Klin. Wochenschr.*— 1951.— Vol. 63 (35–36).— P. 691–692.
27. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.— Geneva, 2011.— 33 p.

Поступила в редакцию: 27.05.2014 г.

Контакт: Баласяню Гоар Сисаковна, [balasanjanjz@mail.ru](mailto:balasanjanjz@mail.ru)

**Автор:**

Баласяню Гоар Сисаковна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-методического отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Минздрава России. Адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4.

## ЮБИЛЕЙ

### АЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ ЩЕРБО К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



70 лет 16 апреля исполнилось 70 лет члену-корреспонденту РАН, заслуженному работнику высшей школы РФ, доктору медицинских наук профессору А. П. Щербо.

Александр Павлович родился в послеблокадном Ленинграде. С нашим городом, с его культурными традициями связаны все детство и юность юбиляра. В 1961 году началась его учеба в Ленинградском санитарно-гигиеническом медицинском институте, которая была прервана после второго курса службой в только что созданных ракетных войсках стратегического назначения. Вернувшись в ЛСГМИ после службы, он активно включился в научную и общественную жизнь института. Способности к исследовательской и организаторской работе нашли применение в студенческом научном обществе, в комитете комсомола, в студенческих строительных отрядах.

После окончания института в 1970 году А. П. Щербо продолжил обучение в ординатуре, а затем и в аспирантуре, которую завершил в 1974 году защитой кандидатской диссертации. Работа ассистентом кафедры коммунальной гигиены Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института продолжалась до 1978 года, затем он был приглашен на должность доцента кафедры коммунальной гигиены ЛенГИДУВа, заведующим которой он был избран спустя десять лет.

Здесь была защищена докторская диссертация, и этой кафедрой, которая по его инициативе была преобразована в кафедру медицинской экологии

им. Г. В. Хлопина, А. П. Щербо руководил 23 года. Под его руководством активно проводились научные исследования, посвященные важнейшим аспектам гигиены окружающей среды и эпидемиологии, гигиене почвы и управлению отходами, проблемам оптимизации внутрибольничной среды и управления медицинскими отходами, закономерностям влияния факторов окружающей среды на здоровье населения. В течение многих лет коллектив кафедры разрабатывал гигиенические проблемы комплексного биологического и термического обезвреживания отходов городов. Их решение обеспечило успешное функционирование перерабатывающих отходы предприятий СССР, а сегодня лежит в основе реконструкции таких предприятий и проектирования новых.

Профессор А. П. Щербо является автором более 500 научных работ, включая около сорока монографий, руководств и книг. Под его руководством подготовлено 10 докторских и 16 кандидатских диссертаций.

В 2002 году научные заслуги юбиляра были отмечены избранием членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук. В 2012 году А. П. Щербо, за монографии «Григорий Витальевич Хлопин. Листая страницы истории» и «Захарий Григорьевич Френкель. Жизнь длиною в век» был удостоен Диплома премии РАМН им. Н. А. Семашко.

В 1993 году Александр Павлович принял у проф. А. В. Свешникова эстафету руководства Санитарно-гигиеническим факультетом ГИДУВа. По его

инициативе в 1994 году факультет был преобразован в факультет общественного здравоохранения. С 1995 по 2009 год проф. А. П. Щербо работал проректором СПбМАПО по учебной работе.

В этот период, помимо успешного руководства учебной работой СПбМАПО, он курировал ряд международных проектов, в частности, совместных с Университетом штата Айова (США) — «Развитие семейной медицины в СПбМАПО», «Продолжение сотрудничества в следующем столетии (SPAN)», с международной корпорацией Abt International (по социальной гигиене и организации здравоохранения) и ряд других.

Значимой традицией в жизни гигиенической общности Санкт-Петербурга были ежегодные «Хлопинские чтения» — научно-практические конференции, проводимые под руководством А. П. Щербо, в которых принимали участие ученые институтов

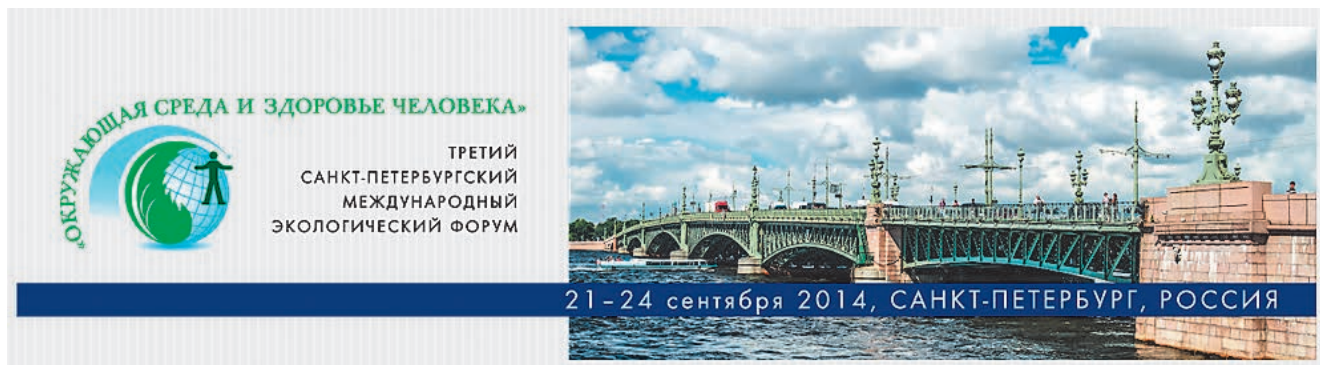
города, а также специалисты клинических и профилактических учреждений здравоохранения.

Профессор А. П. Щербо является членом аттестационных комиссий Управления Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу и ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии», входит в состав экспертных советов Министерства здравоохранения РФ и РАН «Среда обитания и здоровье населения» и «Медицина труда и промышленная гигиена».

В настоящее время А. П. Щербо является заместителем генерального директора Медицинского центра Корпорации РМІ по научной работе. Областью его научных интересов остаются проблемы управления медицинскими отходами, гигиенические вопросы планировки и функционирования ЛПУ, в частности, предприятий малого и среднего медицинского предпринимательства, а также вопросы истории отечественной медицины.

*Редколлегия журнала  
Президиум СЗО РАМН*

## ХРОНИКА



21–24 сентября 2014 г. в Санкт-Петербурге состоится Третий международный экологический форум «Окружающая среда и здоровье человека: фундаментальные, клинические и экологические аспекты современной микробиологии» (<http://ecoforumspsb.ru/>).

Основу концепции Первого международного Экофорума (2003 г.) составило всестороннее рассмотрение проблемы «Гармонизация отношений в системе „окружающая среда — здоровье человека“, как основа устойчивого развития человеческого общества». Особое внимание было уделено вопросам перинатальной медицины и геронтологии в контексте современной экологии человека. Научной концепцией Второго международного Экофорума (2008 г.) явился всеобъемлющий подход к рассмотрению влияния экологических факторов риска, в частности экотоксикантов, рисков, связанных с радиационной и биологической безопасностью, изменениями земной и космической погоды и др., на здоровье человека.

На Третьем международном экологическом форуме будет обсужден широкий круг актуальных проблем, в частности, молекулярные основы патогенеза заболеваний инфекционной природы, особенности изменений микробиоценоза человека на фоне бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, вопросы лекарственной устойчивости патогенов, разработка новых противомикробных препаратов, а также возможности использования пробиотических препаратов для коррекции нарушений микробиоты человека и животных.

### Учредители Форума:

- Российская академия наук;
- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Федеральное агентство научных организаций;
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор);
- Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации;
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга;
- Международное гнотобиологическое общество;
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН;
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ;
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургский государственный университет;
- Федеральное бюджетное учреждение науки «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора;
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН;
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства»;
- Федеральное бюджетное учреждение науки «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»;
- Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора;
- Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора;



— Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН;

— Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»;

— Федеральное государственное унитарное предприятие Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов Федерального медико-биологического агентства;

— Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»;

— Научное общество гастроэнтерологов России;

— Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням.

Ожидается, что в Форуме примут участие более тысячи ученых из различных регионов мира, в том числе, России, стран СНГ, США, Японии, Германии, Китая и др.

Тематика Экофорума будет интересна не только врачам, ученым, профессорско-преподавательскому составу, но и студентам, аспирантам и ординаторам.

В целом, организуемый Форум позволит собрать достойных представителей медико-биологического сообщества, работающих в области фундаментальных и прикладных основ современной микробиологии, познакомит их с современным состоянием исследований и последними достижениями, а также предоставит широкие возможности для установления новых научных контактов.

#### **Президент Форума:**

*Софронов Г. А.*, академик РАН.

#### **Почетный президент Форума:**

*Покровский В. И.*, академик РАН.

#### **Вице-президенты Форума:**

*Лобзин Ю. В.*, академик РАН; *Дмитриев А. В.*, профессор, д.б.н.

**Организационный комитет Экофорума** представлен также руководителями симпозиумов и конференции.

#### **В рамках Форума пройдут:**

— XVIII Международный симпозиум по гнотобиологии (президент симпозиума — *Суворов А. Н.*, профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН);

— Симпозиум «Репродуктивно значимые инфекции» (председатель симпозиума — *Айламазян Э. К.*, академик РАН, директор ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН);

— Симпозиум «Актуальные проблемы клинической микробиологии и инфекционных болезней» (председатель симпозиума — *Лобзин Ю. В.*, академик РАН, директор ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА»);

— Симпозиум «ВИЧ-инфекция в современном обществе» (председатель симпозиума — *Беляков Н. А.*, академик РАН, руководитель СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»);

— Симпозиум «Туберкулез и микобактериозы — актуальные экологически зависимые инфекционные болезни человека» (сопредседатели симпозиума — *Жебрун А. Б.*, член-корреспондент РАМН, директор ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, *Яблонский П. К.*, главный хирург Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, профессор, директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России);

— Симпозиум «Микозы — болезни цивилизации» (сопредседатели симпозиума — *Васильева Н. В.*, профессор, директор НИИ медицинской микологии им. П. Н. Кашкина ГОУ ДПО СПбМАПО Росздрава, *Климко Н. Н.*, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова);

— Симпозиум «Инфекции дыхательных путей» (председатель симпозиума — *Мазуров В. И.*, академик РАН, проректор по клинической работе ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова);

— Симпозиум «Пробиотики и здоровье человека» (председатель симпозиума — *Ткаченко Е. И.*, главный гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова);

— Вторая научно-практическая конференция с международным участием «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности» (сопредседатели конференции — *Дятлов И. А.*, член-корреспондент РАМН, директор ФБУН «Государственный на-

учный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, *Алешкин В. А.*, профессор, директор ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора).

Планируется выставка достижений научно-исследовательских, образовательных, а также фармацевтических учреждений в аспекте тематики Форума.

Материалы Форума будут напечатаны в виде статей и тезисов в издании «Медицинский академический журнал».

#### **Научные советники Экофорума:**

##### **Российские:**

*Беляков Н. А.*, академик РАН, профессор, руководитель СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»;

*Брико Н. И.*, академик РАН, профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова;

*Ефимов Е. И.*, профессор, директор ФБУН ННИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора;

*Жданов К. В.*, профессор, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ;

*Ильин В. К.*, профессор, руководитель отдела микробиологии, ФГБУН ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН;

*Тец В. В.*, профессор, Санкт-Петербургский университет им. акад. И. П. Павлова

*Симаненков В. И.*, профессор, ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова;

*Щербук Ю. А.* член-корреспондент РАН, декан факультета стоматологии и медицинских технологий ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет.

##### **Международные:**

*Шендеров Б. А.*, президент IGA (Россия); *Bomba A.* (Словакия); *Carter P.* (США); *Heidt P.* (Нидерланды); *Haertle T.* (Франция); *Im S.-H.* (Корея); *Kamiya S.* (Япония); *Lenoir-Wijnkoop I.* (Франция); *Mikelsaar M.* (Эстония); *Midtvedt T.* (Швеция); *Norin E. L.* (Швеция); *Novick G.* (Беларусь); *Safronova L.* (Украина); *Shen X.* (Китай); *Tagg J.* (Новая Зеландия); *Viera L.* (Бразилия); *Yang H.* (Китай).

##### **Состав научного комитета:**

*Ардатская М. Д.*, д.м.н., профессор; *Бондаренко В. М.*, д.м.н., профессор; *Булатова Е. М.*, д.м.н., профессор; *Вахитов Т. Я.*, д.б.н., профессор; *Гриневиц В. Б.*, д.м.н., профессор; *Добрица В. П.*, д.м.н., профессор; *Ефимов Е. И.*, д.м.н., профессор; *Захаренко С. М.*, к.м.н., доцент; *Ильин В. К.*, д.м.н., профессор; *Лазебник Л. Б.*, д.м.н., профессор; *Нарвская О. В.*, д.м.н., профессор; *Радченко В. Г.*, д.м.н., профессор; *Сидоренков С. В.*, д.м.н., профессор; *Ситкин С. И.*, к.м.н., доцент; *Толоян Арег А.*, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; *Толоян Артем А.*, д.м.н., профессор, академик РАН.

Третий международный экологический форум «Окружающая среда и здоровье человека: фундаментальные, клинические и экологические аспекты современной микробиологии» пройдет на базе гостиницы Парк Инн Прибалтийская (ул. Кораблестроителей, д. 14, тел.: 8-812-329-26-26), с которой заключен договор о предоставлении конференц-залов, площадей для выставки и других помещений, необходимых для проведения мероприятия.

Предварительная программа конференции:

#### **XVIII Международный симпозиум по Гнотобиологии**

##### **Научные доклады:**

*Tore Midtvedt* (Швеция): Host-Microbe crosstalks Lesson to learn from gnotobiology или Gnotobiology: past, present and the future;

*Kamiya Shigeru* (Япония): Biofilm formation and bacterial pathogenesis;

*Philippe Gerard* (Франция): Contribution of gut microbiota in metabolic diseases. Evidence from gnotobiology;

*Sin-Hyeog Im* (Корея): Alteration of gut microbiota by probiotics administration modulates hyper-immune disorders;

*Alojz Bomba* (Словакия): Contributions of gnotobiology to probiotic research;

*Peter Heidt* (Нидерланды): Complete suppression of the gut microbiome prevents acute graft-versus-host-disease after allogeneic bone marrow transplantation, proving their direct connection in a clinical study;

*Г. Новик* (Беларусь): Belarus collection of microorganisms;

*А. Сидоренко* (Беларусь): Biologically active compounds of bifidobacteria cells;

*Е. Киселева* (Беларусь): New step towards understanding the role of probiotic microorganisms in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases;

**Пленарные доклады;**

*Б. А. Шендеров*: The Role of Genome, Gut Microbiome, Mitochondrial genes and Nutrition in the Determination of Mammalian Development, Health and Disease programming;

*Marika Mikelsaar* (Эстония): Impact of probiotic strain *Lactobacillus fermentum* ME-3 on lipid profile of blood in healthy adults;

*T. Haertle, J.-M. Chobert* (Франция): Different antifungal strategies of lactic acid bacteria;

*Koen Venema* (Нидерланды): The use of stable isotope technology to decipher microbial activity in the gut — in vitro and in vivo;

*Elisabeth Norin* (Швеция): Faecal microbiota transplant against *Clostridium difficile* associated infection;

*W. Michael McShan* (США): Chromosomal Islands of *Streptococcus pyogenes* and related streptococci: molecular switches for survival and virulence;

*Manimozhiyan Arumugam* (Дания): Elucidating the role of human gut microbiota in diseases: metagenomics to the rescue;

*В. Н. Даниленко*: Кишечная микробиома, пробиотики: роль в нейрогастроэнтерологии;

*T. С. Перепанова*: Role of biofilms in genesis of infectious stones of kidneys;

*Ф. Тхруни* (Армения): Nature of biologicaly active substances of *Lactobacillus rhamnosus*;

*А. Исаханян* (Армения): Lactic acid bacteria and yeast from iranian traditional dairy beverage;

*К. Карапетян* (Армения): Isolation of lactic acid bacteria from local armenian dairy products;

*Tiiina Alatae* (Эстония): Rapid and cost-saving methods for the study of levansucrases, producers of potential-ly prebiotic oligo- and polysaccharides.

**Симпозиум «Репродуктивно значимые инфекции»**

**Научные доклады:**

*А. М. Савичева*: Перинатальные инфекции: проблемы скрининга и профилактики;

*Е. В. Соколовский*: Стандарты терапии инфекций репродуктивного тракта;

*О. Н. Аржанова*: Осложнения беременности у женщин с инфицированием стрептококком группы В;

*С. А. Сельков*: Рецидивирующая герпетическая инфекции как маркер иммунодефицитных состояний;

*О. А. Горская, А. А. Дзезова, М. А. Кучеренко, С. А. Сельков*: Акушерские аспекты вирусного гепатита С;

*Н. И. Тапильская*: Хронический эндометрит и репродуктивные потери;

*Н. Е. Воробьева*: Инфекционно-воспалительные заболевания вульвы;

*В. С. Миллер*: Роль восходящей хламидийной инфекции в эффективности программ ЭКО;

*Л. И. Королева*: Клинико-диагностические и прогностические аспекты внутриутробных инфекций хламидийной и герпесвирусной этиологии у доношенных новорожденных детей.

**Симпозиум «Актуальные проблемы клинической микробиологии и инфекционных болезней»**

**Научные доклады:**

*С. В. Сидоренко*: Глобальные и региональные тенденции распространения резистентности среди возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций;

*С. А. Шляпников*: Антибактериальная терапия сепсиса;

*С. В. Яковлев*: Госпитальные инфекции дыхательных путей — возможности этиотропной терапии;

*В. А. Казанцев*: Внебольничная пневмония — международные и национальные рекомендации по этиотропной терапии;

*С. В. Рязанцев*: Инфекции верхних дыхательных путей — нужны ли антибиотики?

**Симпозиум «ВИЧ-инфекция в современном обществе»**

**Научные доклады:**

**Первое заседание**

*Н. А. Беляков*: ВИЧ-инфекция и демографические процессы в обществе;

*В. В. Рассохин*: ВИЧ как фактор увядания организма и причина смерти в молодом возрасте;

*Д. А. Лиознов*: Демографические тенденции эпидемии ВИЧ в СЗФО;

*А. А. Яковлев*: ВИЧ в структуре инфекционных заболеваний в мегаполисе;

*А. В. Самарина*: Остановить ВИЧ в одном поколении;

*Е. Б. Ястребова, Л. Г. Тарита:* Дети, рожденные с ВИЧ-инфекцией. Вопросы лечения, воспитания и обучения;

*А. Т. Голицов:* Развитие эпидемии в странах Восточной Европы и Азии;

*В. Р. Вебер:* История и культурология Великого Новгорода в формировании медико-социального мировоззрения.

#### **Второе заседание**

*А. Б. Жебрун:* Вирусы иммунодефицита человека и вирусного гепатита как экологические факторы в современном обществе;

*Н. В. Васильева:* Микозы и ВИЧ;

*Н. Н. Климко:* Криптококкоз и ВИЧ-инфекция у людей молодого возраста;

*Е. В. Степанова:* Оппортунистические инфекции при ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии;

*Н. В. Сизова:* Характеристика людей, инфицированных ВИЧ, в начале века и спустя десятилетие;

*К. В. Жданов:* Вирусный гепатит С как фактор дестабилизации социальной экосистемы;

*В. Е. Жолобов:* ВИЧ-инфекция как чрезвычайный фактор в обществе.

#### **Симпозиум «Туберкулез и микобактериозы — актуальные экологически зависимые инфекционные болезни человека»**

##### **Научные доклады:**

*О. Т. Титаренко, М. Е. Дьякова, Д. С. Эсмедляева, О. А. Маничева, М. Э. Догондзе, Т. Л. Перова, Н. Н. Мельникова:* Особенности воспалительного ответа и течение процесса в зависимости от генотипа *Mycobacterium tuberculosis*;

*Т. В. Умпелева, Н. И. Еремеева, М. А. Кравченко:* Генотипическая характеристика изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в разных кагортах больных туберкулезом на Урале;

*А. А. Вязовая, Т. Ф. Оттен, И. В. Мокроусов, А. Ю. Мушкин, Б. И. Вишневецкий, О. В. Нарвская:* Молекулярное типирование клинических и вакцинных штаммов *Mycobacterium bovis* BCG

*T. Iwatoto:* Whole-genome based phylogenetic analyses of *Mycobacterium avium* complex reveals evolutionary forces leading toward a better fitness for niche specific adaptations;

*N. H. Smith:* Routine whole genome sequencing of Bovine tuberculosis: what WGS of TB can do for you;

*P. Supply:* Whole genome sequencing for molecular epidemiology of tuberculosis;

*J. van Ingen:* Surveillance of non-tuberculous mycobacteria in Europe;

*S. Hoffner:* Multidrug resistant tuberculosis prevention and control;

*C. Sola:* Tuberculosis-spoligo-rifampin-isoniazid typing: an all-in-one assay technique for surveillance and control of multidrug-resistant tuberculosis on Luminex devices;

*D. Garcia de Viedma:* Differences in gene expression between clonal variants of *Mycobacterium tuberculosis* emerging as a result of microevolution.

#### **Симпозиум «Инфекции дыхательных путей»**

*А. Г. Чучалин:* Актуальные проблемы диагностики и лечения пневмонии;

*Ю. К. Янов, С. В. Рязанцев:* Острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей;

*Г. Б. Федосеев:* Особенности воспаления бронхов и легких у больных бронхиальной астмой с наличием инфекции;

*А. В. Емельянов:* Роль инфекции при обострении хронической обструктивной болезни легких;

*Н. Л. Шапорова:* Современные представления об остром бронхите;

*В. И. Мазуров:* Инфекция и плеврит;

*А. В. Елькин:* Проблема коморбидности в хирургии туберкулеза легких.

#### **Симпозиум «Пробиотики и здоровье человека»**

##### **Научные доклады:**

*Е. И. Ткаченко:* Микробиота, питание и здоровье человека в эпоху ноосферогенеза;

*Б. А. Шендеров:* Современные подходы к сохранению и восстановлению микробной экологии человека;

*Л. Б. Лазебник:* Атеросклероз — болезнь гепатоцита и кишечной микрофлоры;

*Е. А. Корниенко:* Новые аспекты инфекции *Helicobacter pylori* с точки зрения микробно-иммунного взаимодействия;

*С. И. Ситкин:* Новые терапевтические мишени при органической и функциональной патологии — введение в клиническую метабомику человека и его микробиома;

*С. М. Захаренко:* Пробиотики: локальные и системные эффекты;

*П. В. Селиверстов, С. И. Ситкин, В. Г. Радченко:* Нарушения микробиоценоза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени;

*Е. Б. Авалуева:* Пробиотики в клинической гастроэнтерологии: эволюция взглядов;

*С. М. Захаренко:* Современные подходы к терапии антибиотик-ассоциированной диареи;

*Л. И. Буторова:* Проблема выбора терапии при антибиотикоассоциированных дисбиозах;

*М. Д. Ардатская:* Эффективность пищевых волокон при метаболическом синдроме;

*А. Н. Суворов:* Выбор пробиотических штаммов: современный взгляд на проблему;

*В. П. Добрица:* Алгоритмы успешного и неудачного назначения про- и пребиотиков;

*Е. М. Булатова:* Пробиотики в педиатрической практике;

*А. Н. Суворов:* Генетическое картирование пробиотических штаммов: «За» и «Против»;

*С. И. Ситкин, П. В. Селиверстов, Е. И. Ткаченко, В. Г. Радченко:* Метаболомика микробиоты: фундаментальные и клинические аспекты;

*Т. Я. Вахитов:* Изменения в составе метаболома крови после приема метаболитного пробиотического препарата «Актофлор-С»;

*Е. В. Полевая:* Анализ состава экзометаболитов суспензионных культур эукариотических клеток линии СНО;

*М. Ю. Серкова, Е. Б. Авалуева, С. В. Орлов:* Изменения микробиологии толстой кишки у пациентов с раком легкого, получающих химиотерапию;

*И. В. Лапинский, Е. В. Сказываева:* Функциональные изменения желудочно-кишечного тракта у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с метаболическим синдромом.

**Вторая научно-практическая конференция с международным участием «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности»**

**Пленарное заседание:**

*И. А. Дятлов:* Бактериофаги энтерогеморрагических эшерихий: перспективы использования в качестве диагностических и лечебно-профилактических препаратов;

*В. А. Алешкин:* Биодеконтаминация пищевых полуфабрикатов с помощью бактериофагов;

*В. Г. Акимкин:* Бактериофаги: история изучения и применения;

*В. Н. Крылов:* Выбор бактериофагов для терапии инфекций *Pseudomonas aeruginosa* — разные подходы;

*Л. П. Зуева:* Бактериофаги — препараты с высоким противэпидемическим потенциалом;

*Д. А. Васильев:* Выделение бактериофагов бактерий рода *Listeria*;

*А. В. Летаров:* Бактериофаги в микробиомах кишечника человека и животных — современное состояние вопроса.

**Секция 1. Биология бактериофагов**

*А. Rakin, Max von Pettenkofer* (Германия): Bacteria — bacteriophage arms race: a chance to meet a predator;

*С. Н. Золотухин:* Результаты исследований по фагам бактерий семейства Enterobacteriaceae;

*А. В. Алешкин:* Бактериофаги в условиях длительного космического полета;

*Н. С. Прохоров:* Распознавание клеточной поверхности N4-подобными бактериофагами;

*В. Жерновков:* Использование современных методов молекулярной биологии для генетического анализа бактериофагов;

*Н. Е. Гаевская:* Признаки бактериофагов холерных и параземолитических вибрионов, позволяющих определять их видовую принадлежность;

*А. К. Голомидова:* Особенности организации и функции хвостовых фибрилл у двух T5-подобных колифагов DT57C и DT57-1/2;

*А. Г. Шестаков:* Схема индукции профага, повышающая частоту мутации у бактерий *Pseudomonas aeruginosa* при воздействии ультрафиолетового излучения;

*Е. В. Татарский:* Механизмы адаптации бактериофага Alt63 к росту на различных дериватах штамма *E. coli* 4s;

*Д. А. Викторов:* Рестрикционный анализ генома бактериофагов бактерий рода *Aeromonas*;

*М. А. Летарова:* Стабильно перевиваемые псевдолизогенные ассоциации вирулентных колифагов G7C и 9G и их бактерий хозяев;

*С. Ю. Комбарова:* Фаговая конверсия *Corynebacterium diphtheriae*.

**Секция 2. Бактериофаги в медицине и ветеринарии**

*С. А. Коровкин:* Разработка новых лекарственных форм для комплексного лечебно-профилактического препарата бактериофага;

*Н. В. Воложанцев:* Бактериофаги, активные против гипервирулентных (гипермукоидных) штаммов *Klebsiella pneumoniae*;

*О. Ю. Борисова:* Коррекция микробиологических нарушений кожи с помощью бактериофагов;

*Н. В. Алексанина:* Изучение чувствительности к бактериофагам условно-патогенных энтеробактерий, выделенных от детей раннего возраста;

*А. М. Затевалов:* Исследование динамики фагочувствительности условно-патогенной микрофлоры ротоглотки и кишечника у часто и эпизодически болеющих детей;

*К. А. Иванова:* Фагмидный вектор для дисплея фрагментов антител человека против ортопоксвирусов;

*А. В. Попова:* Разработка экспериментального препарата бактериофагов для контроля внутрибольничных инфекций;

*Б. И. Асланов:* Роль бактериофагов в эволюции возбудителей инфекционных заболеваний;

*А. А. Вакарина:* Возможность применения бактериофагов для лечения ОКИ бактериальной этиологии;

*Е. А. Воропаева:* Перспективы применения бактериофагов в профилактике и лечении нозокомиальных инфекций;

*А. П. Рудометов:* Отбор методом фагового дисплея и анализ пептидов, узнаваемых широконейтрализующим антителом VRC01;

*С. Г. Игнатов:* Бактериальные биопленки и фаги;

*Д. А. Викторов:* Бактериофаги, активные в отношении основных возбудителей бактериальных болезней рыб и перспективы их применения в целях диагностики, лечения и профилактики;

*И. А. Киселева:* Фагопрофилактика «диареи путешественников»;

*Н. А. Феоктистова:* Выделение бактериофагов *Raenibacillus larvae*;

*Н. Э. Скобликов:* Влияние приёма пробиотика на основе *Lactobacillus spp.* на динамику и спектр колифагов кишечной микрофлоры поросят.

### **Секция 3. Бактериофаги в биотехнологии и пищевой промышленности**

*Н. А. Феоктистова:* Практическое применение схемы фаготипирования бактерий *Bacillus cereus*;

*И. В. Абаев:* Структура и экспрессия генов пептидогликангидролаз стафилококковых бактериофагов в *Escherichia coli*;

*Е. О. Рубальский:* Особенности биоинформационного анализа результатов de-novo секвенирования бактериофагов, полученных на секвенаторах второго поколения;

*Э. Р. Зилькарнеев:* Фаг-опосредованный биопроцессинг гидробионтов;

*Е. Н. Андрийчук:* Особенности бактериофагов, изолированных из картофеля с симптомами бактериального заболевания;

*Н. А. Сырова:* Разработка фильтрационной модульной системы для производства диагностических бактериофагов.

### **Заключительное заседание**

Годовой Отчет Национального общества Исследователей бактериофагов

### **Постерные доклады**

*Astghik Z. Peryouan:* Effects of probiotics on growth of *Salmonella spp.* from the *Salmonella* carrier-sheep in Armenian farms;

*Н. Г. Барт:* Разработка технологических параметров изготовления и контроля индикаторных фагов Providencia;

*Ю. Б. Васильева:* Биопрепараты для детекции бактерий *Bordetella bronchiseptica*;

*Т. А. Гринева:* Изучение параметров инфекционного процесса бактериофагов бактерий *Pseudomonas chlororaphis*;

*О. И. Гулий:* Исследование взаимодействия бактериофагов с поликлональными антителами методом электроакустического анализа;

*Е. Ф. Завгородняя:* Вопросы фагорезистентности условно-патогенных бактерий, изолированных от лиц с дисбиотическим состоянием толстого отдела кишечника;

*Н. Н. Карамышева:* Сравнительный анализ действия бактериофагов и ингибиторов последнего поколения на развитие коррозии металлов, вызываемую *D. desulfuricans*;

*Е. Н. Ковалева:* Разработка системы фаготипирования листерий;

- С. В. Крылов:* Специфический участок в геномах D3-подобных фагов *Pseudomonas aeruginosa*: можно ли использовать мутантные умеренные фаги в фаговой терапии;
- В. М. Лахтин:* Гликом ферментов и бактериофаги: стратегии синергизма
- В. М. Лахтин:* Лектины и гликоконъюгаты: подходы и установленные нами результаты для решения проблемы высокостабильных препаратов бактериофагов с высокими бактериолитическими активностями;
- Е. А. Ляшенко:* Селекция выделенных клонов бактериофагов, активных к *Klebsiella pneumoniae*;
- Е. А. Ляшенко:* Метод пассирования выделенных фагов *Klebsiella pneumoniae* для повышения их активности;
- Л. Д. Македонова:* Бактериофаги патогенных иерсиний: характеристика биологических свойств;
- Н. И. Молофеева:* Фагоидентификация бактерий *E. coli* O:157;
- Н. В. Пименов:* Бактериофаги в системе мероприятий по борьбе с пуллорозом кур;
- Л. П. Пульчеровская:* Индикация бактерий рода *Citrobacter* с применением индикаторных бактериофагов с помощью реакции нарастания титра фага;
- Л. П. Пульчеровская:* Применение диагностического препарата из бактериофагов рода *Citrobacter* для идентификации бактерий;
- Л. В. Романова:* Генотипическая характеристика (RAPD-анализ) ДНК-содержащих бактериофагов параземолитических вибрионов;
- Д. Г. Сверкалова:* Анализ распространенности бактериофагов рода *Staphylococcus*, выделяемых от домашних животных;
- Н. А. Феоктистова:* Биологические свойства бактериофагов *Bacillus mycoides*;
- Н. А. Феоктистова:* Разработка методов фагоиндикации *Bacillus megaterium* в мясных и рыбных товарах;
- Н. А. Феоктистова:* Сравнительный анализ эффективности бактериологического метода и реакции нарастания титра фага для индикации *Bacillus mycoides* из объектов санитарного надзора;
- Н. А. Феоктистова:* Анализ распространенности *Bacillus subtilis* в объектах санитарного надзора бактериологическим методом и реакция нарастания титра фага;
- О. В. Шабурова:* Геномное и фенотипическое сравнение фагов TL и CHU, новых бактериофагов вида PaP3/LUZ24-подобных фагов, инфицирующих *Pseudomonas aeruginosa*.

***Добро пожаловать на Третий Санкт-Петербургский международный экологический форум  
«Окружающая среда и здоровье человека»!***



Внимание специалистов в области инфекционных заболеваний, эпидемиологии, внутренних болезней, микробиологии и иммунологии

## **Программа Международного конгресса «ВИЧ и коинфекции», 14–15 октября 2014 г.**

**Президент конгресса** — академик РАН *Н. А. Беляков* (Россия),

**Вице-президенты конгресса:** профессор *А. Г. Рахманова* (Россия), профессор *Р. Хеймер* (США)

**14 октября 2014 г.**

09.00–9.30 **Регистрация**

09.30–10.00 — **Открытие конгресса**

### Зал №1

- 10.00–11.30 **Пленарное заседание № 1 «Эпидемиология ВИЧ и коинфекций».** Президиум: академик РАН *С. Ф. Багненко*, академик РАН *Н. А. Беляков*, проф. *А. Г. Рахманова*, проф. *Р. Хеймер* (Нью-Хейвен, США)
- 10.00–10.30 Академик РАН *Н. А. Беляков* (Санкт-Петербург, Россия) — **Эволюция эпидемии ВИЧ-инфекции, прогноз, оценка ситуации и ресурсов**
- 10.30–11.00 Проф. *Р. Хеймер* (Нью-Хейвен, США) — **Вирус гепатита С. Распространение в мире, угрозы и риски заражения. Предотвращение распространения эпидемии**
- 11.00–11.30 Член-корреспондент РАН *А. Б. Жебрун* (Санкт-Петербург, Россия) — **Генотипирование ХВГС в эпидемии коинфекции**
- 11.30–12.00 Проф. *J. Lim* (Нью-Хейвен, США) — **Современная безинтерфероновая терапия ХВГС и коинфекции ВИЧ/ХВГС**
- 12.00–12.30 **Кофе-брейк**
- 12.30–14.00 **Пленарное заседание № 2 «Современные направления в диагностике заболеваний».** Президиум: академик РАН *Ю. В. Лобзин*, член-корреспондент РАН *А. Б. Жебрун*, проф. *А. В. Кравченко*, проф. *Е. В. Степанова*
- 12.30–13.00 Проф. *И. Грант* (Сан-Диего, США) — **Нейрофизиологические аспекты ВИЧ-инфекции**
- 13.00–13.30 Проф. *Е. В. Степанова* (Санкт-Петербург, Россия) — **Хронический вирусный гепатит, как отягощающий фактор течения ВИЧ-инфекции**
- 13.30–14.00 Проф. *Н. Н. Климко* (Санкт-Петербург, Россия) — **Современные рекомендации по диагностике и лечению криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных**
- 14.00–15.00 **Обед**

|             | Зал №1  | Зал №2   | Зал №3  |
|-------------|---|--|---|
| 15.00–16.00 | <b>Секционное заседание: «ВИЧ-инфекция и гепатиты»</b><br>Председатели:<br>проф. <i>К. В. Жданов</i> ,<br>проф. <i>А. А. Яковлев</i> ,<br>к.м.н. <i>А. В. Кузнецова</i> | <b>Секционное заседание: «ВИЧ и соматические заболевания»</b><br>Председатели:<br>проф. <i>Н. Н. Климко</i> ,<br>д.м.н. <i>В. В. Рассохин</i> ,<br>проф. <i>Н. Л. Шапорова</i> | 15.00–16.10 <b>Сателлитный симпозиум — «ВИЧ-инфекция и коинфекции»</b><br>Председатели:<br>проф. <i>Е. В. Степанова</i> ,<br>проф. <i>А. В. Кравченко</i> ,<br>проф. <i>А. М. Пантелеев</i> |



|             | Зал №1  | Зал №2   | Зал №3   |
|-------------|---|--|--|
| 15.00–15.20 | Проф. А. А. Яковлев (Санкт-Петербург, Россия) — Противовирусная терапия ХВГ в Санкт-Петербурге  | Проф. Н. Л. Шапорова (Санкт-Петербург, Россия) — Роль врачей неинфекционных специальностей в судьбе ВИЧ-инфицированного пациента   | Проф. А. В. Кравченко (Москва, Россия) — Сочетанная терапия ВИЧ/ХВГС. Клинический случай (20 мин)<br>Т. А. Стасишкис (Санкт-Петербург, Россия) — Опыт Ленинградского Областного Центра СПИД в лечении коинфекции ВИЧ/ХВГС (20 мин)   |
| 15.20–15.40 | К.м.н. А. В. Кузнецова (Хабаровск, Россия) — Эпидемия коинфекции ВИЧ и вирусный гепатит на Дальнем Востоке  | Проф. А. Ю. Ковеленов (Санкт-Петербург, Россия) — Приверженность к ВААРТ — важнейшее условие профилактики вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции   | Проф. А. М. Пантелеев (Санкт-Петербург, Россия) — Особенности ВААРТ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ туберкулез (20 мин)   |
| 15.40–16.00 | К.м.н. С. Ю. Романова (Санкт-Петербург, Россия) — Опыт лечения ХВГВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией   | Д.м.н. В. В. Рассохин, А. А. Сизов (Санкт-Петербург, Россия) — Денситометрия костной и жировой ткани у ВИЧ-инфицированных пациентов  | Заключение (10 мин)  |
| 16.00–17.30 | <b>Секционное заседание: «Вопросы материнства и детства при ВИЧ-инфекции»</b><br><b>Председатели:</b><br>проф. Д. А. Ниаури, проф. В. А. Шапкайц, проф. Н. В. Скрипченко, доц. А. В. Самарина<br>Д.м.н. Е.Б. Ястребова (Санкт-Петербург, Россия) — Структура вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей (20 мин)<br>Проф. В. А. Шапкайц (Санкт-Петербург, Россия) — Родовспомогательная помощь для ВИЧ-инфицированных женщин в Санкт-Петербурге. Нерешенные проблемы (20 мин).<br>К.м.н. А. В. Самарина (Санкт-Петербург, Россия) — Организация медико-социальной помощи семьям, затронутым проблемой ВИЧ-инфекции (20 мин) | <b>Сателлитный симпозиум</b><br><b>Председатели:</b> проф. Е. В. Степанова<br>Проф. Е. В. Степанова (Санкт-Петербург, Россия)<br>С. Н. Кижло (Санкт-Петербург, Россия) — <b>Заключение</b> | 16.10–17.30 Сателлитный симпозиум — «Интерактивный семинар по вопросам сопутствующей патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов»<br><b>Председатели:</b> академик РАН Н. А. Беляков, проф. А. В. Кравченко, д.м.н. В. В. Рассохин<br>Д.м.н. В. В. Рассохин «Кардио-ренальные аспекты в вопросах ВИЧ-инфекции» (40 мин)<br>Проф. А. В. Кравченко «Поражение печени у ВИЧ-инфицированных пациентов» (40 мин) |

15 октября 2014 г.

Зал №1

|             |  |
|-------------|--|
| 09.00–11.00 | <b>Пленарное заседание № 4 «Микробиология и морфология заболеваний».</b> Председатели: проф. Н. В. Васильева, проф. Т. Н. Трофимова, проф. В. А. Цинзерлинг, проф. С. Летендре |
| 09.00–09.30 | Проф. Н. В. Васильева (Санкт-Петербург, Россия) — Современные метагеномные и культурные методы диагностики микозов   |
| 09.30–10.00 | Проф. С. Летендре (Сан-Диего, США) — Влияние сопутствующих заболеваний на ЦНС у людей, живущих с ВИЧ   |

|             |  |
|-------------|--|
| 10.00–10.30 | Проф. <i>Т. Н. Трофимова</i> (Санкт-Петербург, Россия) — <b>Лучевая диагностика оппортунистических и вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции</b>  |
| 10.30–11.00 | Проф. <i>В. А. Цинзерлинг</i> (Санкт-Петербург, Россия) — <b>Патоморфология коинфекции при ВИЧ</b>   |
| 11.00–11.30 | Проф. <i>М. Сильверберг</i> (Сан-Франциско, США) — <b>Риск развития рака и его предотвращение в популяции ВИЧ-инфицированных людей</b>   |
| 11.30–12.00 | <b>Кофе-брейк</b>  |
| 12.00–14.00 | <b>Пленарное заседание № 5 «Лечение ВИЧ и вторичных заболеваний»</b> . Председатели: член-корр. РАН <i>Д. А. Гранов</i> , член-корр. РАН <i>В. Р. Вебер</i> , проф. <i>В. Ф. Жимков</i> , проф. <i>А. С. Симбирцев</i> |
| 12.00–12.30 | Член-корр. РАН <i>В. Р. Вебер</i> (Великий Новгород, Россия) — <b>Психические нарушения у ВИЧ-инфицированных пациентов</b>   |
| 12.30–13.00 | Проф. <i>Ф. Раффи</i> (Нант, Франция) — <b>Токсичность ВААРТ. Вчера, сегодня, завтра</b>   |
| 13.00–13.30 | Член-корр. РАН <i>Д. А. Гранов</i> (Санкт-Петербург, Россия) — <b>Трансплантация печени как исход хронического гепатита и цирроза</b>  |
| 13.30–14.00 | <i>Р. Диклементе</i> (Атланта, США)  |
| 14.00–15.00 | <b>Обед</b>  |

|             | <b>Зал №1</b>  | <b>Зал №2</b>  | <b>Зал №3</b>                              |
|-------------|--|--|--|
| 15.00–16.00 | <b>Секционное заседание: «Оппортунистические, сочетанные вирусные и онкологические заболевания при ВИЧ-инфекции»</b><br><b>Председатели:</b><br>проф. <i>Г. М. Манихас</i> ,<br>проф. <i>В. Ф. Жимков</i> ,<br>проф. <i>А. Г. Рахманова</i><br>Проф. <i>В. Ф. Жимков</i><br>(Санкт-Петербург, Россия)<br>— <b>Роль ВИЧ-инфекции в распространении туберкулеза в мегаполисе</b><br>Проф. <i>Д. А. Ниаури</i><br>(Санкт-Петербург, Россия)<br>— <b>Опухоли у женщин с ВИЧ-инфекцией. Подходы к терапии</b><br>К.м.н. <i>М. О. Попова</i><br>(Санкт-Петербург, Россия)<br>— <b>ВИЧ-ассоциированные лимфомы. Современные подходы к терапии</b> | <b>Секционное заседание: «Лабораторная диагностика»</b><br><b>Председатели:</b><br>д.б.н. <i>М. Р. Бобкова</i> ,<br>доц. <i>З. Н. Лисицина</i> ,<br>проф. <i>И. Г. Мустафин</i> ,<br>д.м.н. <i>К. К. Кюреган</i><br>Проф. <i>М. Р. Бобкова</i> (Москва, Россия) — <b>Лекарственная устойчивость ВИЧ</b><br><i>Д.м.н. К. К. Кюреган</i> (Москва, Россия) — <b>Молекулярно-генетическая диагностика вирусного гепатита С в клинической практике</b><br>Проф. <i>И. Г. Мустафин</i> (Казань, Россия) — <b>Состояние различных звеньев иммунитета при коинфекциях у ВИЧ-инфицированных пациентов</b> | 15.00–16.20 <b>Сателлитный симпозиум</b>   |
| 16.00–17.30 | <b>Сателлитный симпозиум</b>   | <b>Сателлитный симпозиум «Что делать, если пациент один, а инфекций у него несколько?»</b><br><b>Председатели:</b><br>Проф. <i>А. Г. Рахманова</i> ,<br>проф. <i>Е. В. Степанова</i><br><i>Виноградова Т.Н.</i> <b>Эпидемиологическая ситуация: коинфекция ВИЧ и вирусными гепатитами в Санкт-Петербурге (10 мин)</b>  | 16.20–17.40 — <b>Сателлитный симпозиум</b> |

|             | Зал №1                                 | Зал №2   | Зал №3 |
|-------------|--|--|--------|
|             |  | <p><i>Степанова Е. В.</i> Коинфекция ВИЧ и вирусными гепатитами: взгляд со стороны ВИЧ. Особенности течения и лечения (20 мин)</p> <p><i>Романова С. Ю.</i> Коинфекция ВИЧ и вирусными гепатитами: взгляд со стороны вирусных гепатитов. Особенности течения и лечения (20 мин)</p> <p><i>Рассохин В. В.</i> Не только инфекции: сопутствующие заболевания у коинфицированных пациентов (20 мин)</p> <p>Дискуссия — 10 мин</p> |        |
| 17.30–18.00 | Принятие резолюции. Закрытие конгресса |  |        |

Мероприятие будет проходить 14–15 октября 2014 года по адресу: Санкт-Петербург, Московский проспект 97А в отеле Холлидей Инн — Московские Ворота.

Участие в конгрессе «ВИЧ и коинфекции» **бесплатное**.

**Дополнительную информацию о мероприятии** можно получить на сайте <http://conf-hiv.ru/>, а так же по телефону: (812) 407-83-51.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Статьи для публикации должны быть написаны на русском языке, иметь реферат (резюме), ключевые слова (3–4) на русском и английском языках.
2. Статьи представляются в редакцию на электронных и бумажных носителях. Если у автора есть затруднения с пересылкой статьи по почте, предоставление материала возможно в электронном виде. Все страницы должны быть пронумерованы от первой до последней страницы, без пропусков и лицевых добавлений (например, 2а и т. п.).
3. Объем статьи не должен превышать:
  - 3.1. Передовая статья, обзор, лекция — 25 страниц;
  - 3.2. Оригинальная статья — 15 страниц;
  - 3.3. Рекомендации для врачей — 5 страниц;
  - 3.4. Рецензии, информация, хроника — 3 страницы.
4. Статья должна иметь следующие разделы.
  - 4.1. Титульный лист — указываются название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, город на русском и английском языках. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами.
  - 4.2. Резюме — до 1500 знаков, отражает цель, основные методы исследований, важнейшие результаты.
  - 4.3. Основной текст должен включать в себя следующие разделы, расположенные в установленном порядке:
    - 4.3.1. Введение;
    - 4.3.2. Материалы и методы исследования — обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала;
    - 4.3.3. Результаты и их обсуждение;
    - 4.3.4. Выводы;
    - 4.3.5. Литература.
5. Каждая таблица должна иметь номер и название. Рисунки, графики, схемы должны быть черно-белыми с различной штриховкой, выполнены в электронном (отдельными файлами с сохранением возможности редактирования) и бумажном вариантах отдельно от текста, а также иметь подрисуночные подписи без сокращений и дублироваться в тексте. При включении в публикацию растровой графики (сканированных, цифровых снимков, снимков с экрана мониторов и т. п.) предпочтение отдается рисункам с размером меньшей стороны не менее 5 см (640 пикселей), в форматах pdf, tiff, jpeg (максимальное качество).
6. Библиографический список.
  - 6.1. Библиографические описания источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами.
  - 6.2. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно.
  - 6.3. Библиографический список оформляют в соответствии с действующим ГОСТом, указываются все авторы цитируемых работ.
  - 6.4. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки. Не следует включать в список литературы диссертации.
- 6.5. Примеры:
  1. *Ткаченко Б. И.* Физиология человека. — СПб.: Наука, 2000. — 400 с.
  2. *Шабанов П. Д.* Механизмы лекарственной зависимости // Мед. акад. вестн. — 2001. — Т. I, № 1. — С. 27–35.
  3. *Лебедев А. А.* Поведенческие эффекты алапиды у крыс-изолянтов // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова. — СПб.: Питер, 2000. — С. 56–78.
7. Данные об авторах статьи должны включать следующие сведения: фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города и страны, адрес для переписки и номер телефона для связи, e-mail.
8. Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств — Государственной Фармакопее, единицы физических величин — системе единиц СИ.
9. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.
10. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи, что отмечается знаком ©. За издательством остается право на оформление, издание, распространение и доведение до всеобщего сведения публикаций, а также включение журнала в различные базы данных и информационные системы. При перепечатке статьи или ее части ссылка на журнал обязательна.
11. Редакция высылает авторам 1 копию журнала, в котором опубликована статья.
12. Редакция не выплачивает гонорара за статьи и не взимает плату за опубликование рукописей.
13. Журнал публикует рекламу по профилю журнала в виде отдельных рекламных модулей, статей, содержащих коммерческую информацию по профилю журнала с указанием «Публикуется на правах рекламы». Размещение рекламы в журнале платное. Объем помещения рекламной информации в журнале ограничен.
14. Материалы следует направлять ответственному секретарю Александру Валентиновичу Дмитриеву. Адрес: Санкт-Петербург, 197022, Каменноостровский пр., д. 71, СЗО РАМН, электронная почта: [medicalacfdemicjournal@gmail.com](mailto:medicalacfdemicjournal@gmail.com), [admitriev10@yandex.ru](mailto:admitriev10@yandex.ru).

**Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!**

**Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов.**

**Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.**

**Уважаемые читатели**  
**«Медицинского академического журнала»!**

Сообщаем, что открыта подписка на первое полугодие 2014 года.

Наши подписные индексы:  
Агентство «Роспечать» — **57999**  
Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

Периодичность — 4 номера в год.

Для подписки можно воспользоваться бланком.

|      |   |  |   |                                |   |                           |   |   |    |    |    |
|------|---|--|---|--------------------------------|---|---------------------------|---|---|----|----|----|
|      |   | Министерство связи<br>Российской Федерации |   | на <del>газету</del><br>журнал |   | 57999<br>(индекс издания) |   |   |    |    |    |
|      |   | <b>АБОНЕМЕНТ</b>                           |   | <b>Медицинский</b>             |   |                           |   |   |    |    |    |
|      |   | (наименование издания)                     |   | Количество комплектов:         |   |                           |   |   |    |    |    |
|      |   | <b>академический журнал</b>                |   | на 201__ год по месяцам        |   |                           |   |   |    |    |    |
| 1    | 2 | 3  | 4 | 5                              | 6 | 7                         | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| X    | X |  | X | X                              |   | X                         | X |   | X  | X  |    |
| Куда |   | (почтовый индекс)                          |   | (адрес)                        |   |                           |   |   |    |    |    |
| Кому |   | (фамилия, инициалы)                        |   |                                |   |                           |   |   |    |    |    |

|      |   |                             |   |   |   |                           |   |   |    |    |    |
|------|---|-----------------------------|---|---|---|---------------------------|---|---|----|----|----|
|      |   |                             |   | на <del>газету</del><br>журнал          |   | 57999<br>(индекс издания) |   |   |    |    |    |
|      |   | <b>ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА</b> |   | <b>Медицинский академический журнал</b> |   |                           |   |   |    |    |    |
|      |   | пв                          |   | место                                   |   | лит-тер                   |   |   |    |    |    |
|      |   | (наименование издания)      |   | Стоимость                               |   | Количество комплектов:    |   |   |    |    |    |
|      |   | подписки                    |   | _____ руб. _____ коп.                   |   |                           |   |   |    |    |    |
|      |   | пере-адресовки              |   | _____ руб. _____ коп.                   |   |                           |   |   |    |    |    |
|      |   | на 201__ год по месяцам     |   |   |   |                           |   |   |    |    |    |
| 1    | 2 | 3                           | 4 | 5                                       | 6 | 7                         | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| X    | X |                             | X | X                                       |   | X                         | X |   | X  | X  |    |
| Куда |   | (почтовый индекс)           |   | (адрес)                                 |   |                           |   |   |    |    |    |
| Кому |   | (фамилия, инициалы)         |   |   |   |                           |   |   |    |    |    |

---

**Медицинский академический журнал**

Свидетельство о регистрации: ПИ № 2-4952 от 17.01.2001 г.

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: К. К. Ершов

Подписано в печать 20.05.14 г. Формат 60×90<sup>1/8</sup>. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8,75. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии: ООО «РИП СПб», Санкт-Петербург, пер. Дмитровский, д. 7, лит. А, пом. 6-Н.

**Уважаемые коллеги!**  
Началась подготовка к проведению Международного конгресса  
**«ВИЧ и коинфекции»**  
(VI Виноградовские чтения)

Мероприятие планируется провести 14–15 октября 2014 года по адресу:  
Санкт-Петербург, Московский пр. 97А в отеле Холлидей Инн — Московские Ворота.

**Президент** академик РАН *Н.А.Беляков* (Санкт-Петербург, Россия)  
**Вице-президент** профессор *А.Г.Рахманова* (Санкт-Петербург, Россия)  
**Вице-президент** профессор *Ю.Рокистро* (Бонн, Германия)  
**Вице-президент** профессор *Р.Хеймер* (Нью-Хейвен, США)

**Оргкомитет:**

Академик РАН *С.Ф.Багненко* (Санкт-Петербург, Россия)  
Профессор *М.Р.Бобкова* (Москва, Россия)  
Профессор *К.В.Жданов* (Санкт-Петербург, Россия)  
Член-корр. РАМН *А.Б.Жебрун* (Санкт-Петербург, Россия)  
Профессор *А.В.Кравченко* (Москва, Россия)  
Академик РАН *Ю.В.Лобзин* (Санкт-Петербург, Россия)  
Профессор *П.И.Огарков* (Санкт-Петербург, Россия)  
Д.м.н. *А.М.Пантелеев* (Санкт-Петербург, Россия)  
К.м.н. *В.В.Рассохин* (Санкт-Петербург, Россия)  
Профессор *А.А.Яковлев* (Санкт-Петербург, Россия)

**Определены основные темы будущего конгресса:**

- Эпидемиология ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов (ХВГ).
- Генотипирование и представительство субтипов ВИЧ-инфекции и ХВГ С. Мониторинг лекарственной устойчивости ВИЧ в России.
- Вопросы профилактики и развития службы борьбы с инфекционными заболеваниями (ВИЧ, ХВГ, оппортунистические инфекции).
- Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции.
- Коинфекции ВИЧ и ХВГ. Состояние вопроса и перспективы лечения коинфекций ВИЧ и ХВГ.
- ВИЧ и туберкулез в Восточной Европе и в Центральной Азии.
- Трансплантация печени при вирусных гепатитах и ВИЧ.
- Гепатит, ВИЧ и гепатоцеллюлярная карцинома.
- ЦНС, ВИЧ-инфекция и ХВГ.

**Ответственный секретарь оргкомитета:** к.м.н. *В.В.Рассохин*

**Дополнительная информация о мероприятии по телефону:** 8 (812) 407 83 37



ПРОИЗВОДИТ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ  
НА ОСНОВЕ СОБСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

## БЕТАЛЕЙКИН®

Рекомбинантный интерлейкин-1бета человека

Применяется для лечения токсической лейкопении  
в онкологии

Обладает радиозащитным, иммуностимулирующим  
и противомикробным действиями

Применяется для лечения хронического гепатита С



## ИНТЕРФЕРАЛЬ®

Рекомбинантный интерферон-альфа2b человека

Обладает противовирусной, противоопухолевой,  
иммуномодулирующей активностью



## ЭПОКРИН®

Рекомбинантный эритропоэтин человека

Стимулятор эритропоэза

Применяется для лечения анемии в клинике  
внутренних болезней, онкологии, гематологии,  
акушерстве и гинекологии, неонатологии,  
хирургии



ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России  
197110, С.-Петербург, ул. Пудожская, 7  
Отдел маркетинга

Тел.: (812) 230-42-03; тел./факс: (812) 230-79-55  
E-mail: mark@hpb-spb.com; www.hpb-spb.com