

Содержание

№ 4 (74) 2013

РЕДАКЦИОННАЯ СТРАНИЦА / EDITORIAL	3
ПЕДИАТРИЯ / PEDIATRY	
Волгина С. Я. Особенности лечения детей с мукополисахаридозом I типа: обзор литературы	
Volgina S. Y. Features of treatment of children with mucopolysaccharidosis type I.....	4
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY	
Гришаев С. Л., Никифоров В. С. Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST	
Grishaev S. L., Nikiforov V. S. Modern approaches for the management of acute coronary syndrome without persistent ST-segment.....	9
Никитина В. В., Жлоба А. А., Баранцевич Е. Р., Белякова Л. А. Биохимические маркеры для диагностики эндотелиальных расстройств и митохондриальных дисфункций у больных с гипертонической болезнью	
Nikitina V. V., Zhloba A. A., Barantsevich E. R., Belyakova L. A. Biochemical markers for the diagnosis of endothelial disorders and mitochondrial dysfunction in patients with essential hypertension.....	13
Олемпиева Е. В. Изменение компонентов межклеточного матрикса при гипертонической болезни у беременных и небеременных женщин	
Olempiieva E. V. Changes of components of extracellular matrix at hypertonic disease in pregnant and nonpregnant women.....	16
РЕПРОДУКТОЛОГИЯ / REPRODUCTOLOGY	
Ришук С. В., Душенкова Т. А. Оптимизация диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар	
Rishchuk S. V., Dushenkova T. A. Optimization diagnostics of reproductive significant infections in sex couples.....	20
ОТЧЕТ О XXII КОНГРЕССЕ Европейской ассоциации дерматовенерологов.....	34
ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ / INFECTIOUS DISEASES	
Додонов К. Н., Охонская Л. В., Улюкин И. М. К вопросу о клиническом течении <i>Mycobacterium avium complex</i> на фоне перинатальной ВИЧ-инфекции	
Dodonov K. N., Okhonskaya L. V., Ulyukin I. M. To the problem of the clinical course of <i>Mycobacterium avium complex</i> on the background of perinatal Hiv-infection.....	35
ДИСКУССИОННАЯ СТАТЬЯ / ARGUMENTATIVE ARTICLE	
Пчеловодов А. Н. Гравитационная периодичность внутренних органов человека	
Pchelovodov A. N. Gravitational periodicity of internal organs.....	42
ВЫСТАВКИ И КОНФЕРЕНЦИИ / EXHIBITIONS AND CONFERENCES.....	15, 34, 49

**Журнал «Terra Medica®» представлен
в Научной электронной библиотеке на сайте elibrary.ru**

Главный редактор

Е. В. Липова, проф. докт. мед. наук (Москва)

Главный редактор Издательского дома «Терра Медика»

И. В. Волчек, канд. мед. наук (Санкт-Петербург)

Редакционная коллегия:

Глазко И. И., канд. мед. наук (Москва)

Голофеевский В. Ю., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Исаков В. А., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Ришук С. В., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Улюкин И. М., канд. мед. наук (Санкт-Петербург)

Редакционный совет:

Аксененко А. В., докт. мед. наук проф. (Ставрополь)

Беляева Н. М., докт. мед. наук проф. (Москва)

Белякин С. А., докт. мед. наук проф. (Москва)

Бурова С. А., докт. мед. наук проф. (Москва)

Голубничая О., докт. мед. проф. (Бонн, Германия)

Долгов В. В., докт. мед. наук проф. (Москва)

Зуева Л. П., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Казанцев В. А., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Киселев В. И., докт. биол. наук проф. член-корр. РАМН (Москва)

Колосовская Е. Н., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Комяков Б. К., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Курпатов В. И., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Ларионова В. И., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Минкина Г. Н., докт. мед. наук проф. (Москва)

Михайлов И. Б., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Михеева И. В., докт. мед. наук проф. (Москва)

Обрезан А. Г., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Осипов И. Б., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Подзолкова Н. М., докт. мед. наук проф. (Москва)

Радзинский В. Е., докт. мед. наук проф. (Москва)

Роговская С. И., докт. мед. наук проф. (Москва)

Сергеев Ю. В., докт. мед. наук проф. (Москва)

Симаненков В. И., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Скоромец А. А., докт. мед. наук проф. акад. РАМН (СПб)

Сметник В. П., докт. мед. наук проф. (Москва)

Сологуб Т. В., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Суколин Г. И., докт. мед. наук проф. (Москва)

Тимченко В. Н., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Ткаченко Е. И., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Халимов Ю. Ш., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Ханевич М. Д., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Шабалова И. П., докт. мед. наук проф. (Москва)

Эрман Л. В., докт. мед. наук проф. (Санкт-Петербург)

Учредитель — ООО «ДискавериМед»

Зам. генерального директора Е. В. Прижевойт

Редактор Н. Ю. Крамер

Дизайн, допечатная подготовка Т. Ю. Сеницына

Отдел рекламы Е. Н. Чепурная, Д. А. Ковалева,

М. А. Пригожая, И. О. Орлова

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 06 августа 2010 г.
Регистрационный номер ПИ № ФС77-41615
Выходит с 1995 г.

Адрес редакции:

191167 Санкт-Петербург, ул. Ал. Невского, д. 9, оф. 403

Тел./факс: (812) 274-0862, тел.: (812) 327-7622

e-mail: elena@terramedica.spb.ru

<http://www.terramedica.spb.ru>

Подписано в печать 00.12.13. Усл. печ. л. 6,5. Тираж 5 000 экз.

Отпечатано в типографии «ЛПРинт»

197183 Санкт-Петербург, ул. Сабировская, д. 37.

Авторские материалы не всегда отражают точку зрения редакции. При перепечатке ссылка на журнал «TERRA MEDICA®» обязательна.

© ООО «ДискавериМед», 2013

Уважаемые коллеги!

В апреле этого года в СЗГМУ им. И. И. Мечникова при участии ООО «ДискавериМед» и Издательского дома «Терра Медика» в Санкт-Петербурге была проведена V Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы неврологии» с сателлитными симпозиумами «Нейрометаболические заболевания» (в сотрудничестве с Северо-Западным отделением Межрегионального общества персонализированной медицины) и «Ортезирование в комплексной реабилитации после инсульта» (при поддержке компании «Отто Бокк»). Во время конференции с двумя лекциями выступил профессор К. Джайн (Швейцария).

28–29 мая в Петроконгрессе была успешно проведена VI Междисциплинарная научно-практическая конференция «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия» совместно с Российской ассоциацией по генитальным инфекциям и неоплазии (президент — профессор Е. В. Липова, Москва).

В сентябре 2013 г. в Брюсселе (Бельгия) большая российская делегация, в состав которой входили и генеральный директор ООО «ДискавериМед» И. В. Волчек, профессор В. И. Ларионова, И. Ю. Мельникова, приняла участие в работе II Всемирного конгресса ЕРМА (Европейской ассоциации предиктивной, превентивной и персонализированной медицины). Заседания проходили в здании Европарламента и немецкого представительства при ЕС. По итогам конгресса было принято решение о создании лаборатории по скринингу лекарственных препаратов на базе Боннского университета при участии ЕРМА и ООО «ДискавериМед».

В сентябре же этого года в СЗГМУ им. И. И. Мечникова была с успехом проведена научно-практическая конференция «Современные проблемы детской гастроэнтерологии», посвященная 90-летию со дня рождения профессора Б. Г. Апостолова, координаторами научной программы которой были профессора И. Ю. Мельникова и В. П. Новикова.

Приглашаем читателей принять участие в VIII Междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии» с сателлитными симпозиумами по онкоурологии и онкогинекологии (27 ноября, ПетроКонгресс), к которой и приурочен выпуск данного журнала. Основной темой этого номера является дерматовенерология, подробную информацию о которой можно найти на сайте www.terramedica.spb.ru. Там же Вы можете найти план наших конференций на I полугодие 2014 г.

Редколлегия

© С. Я. Волгина, 2013
УДК 00000000000000

С. Я. Волгина

ДОКТ. МЕД. НАУК

Казанский государственный медицинский университет, Казань

Особенности лечения детей с мукополисахаридозом I типа: обзор литературы

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) относится к лизосомным болезням накопления. В настоящее время существует специфическая терапия МПС I — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия препаратом «Альдуразим®». Разработан алгоритм лечения пациентов в зависимости от возраста и тяжести заболевания.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ферментозаместительная терапия, Альдуразим®

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента α -L-идуронидазы, участвующего в катаболизме основного вещества соединительной ткани — гликозаминогликанов. В результате этого происходит прогрессирующее накопление дерматансульфата и гепарансульфата в лизосомах, что приводит к грубым клеточным изменениям и формированию характерной клинической картины. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время есть рекомендации, согласно которым предлагают выделять тяжелую форму МПС I (Гурлер синдром) и ослабленные — (Гурлер-Шейе и Шейе синдромы). МПС I встречается с частотой один случай на 100 000 родившихся, примерно 50–80 % пациентов имеют тяжелую форму заболевания. Проведенное популяционное исследование свидетельствовало о том, что ослабленные фенотипы регистрировали в 26 % случаев [3, 4].

Дети с тяжелыми проявлениями заболевания обычно умирают в течение первого десятилетия жизни в результате легочно-сердечной недостаточности и прогрессирования неврологической симптоматики [1]. Многие пациенты с ослабленными формами МПС I доживают до

взрослого возраста, хотя и имеют значительные отклонения в состоянии здоровья [2].

До появления специфической терапии, детям с МПС I проводили симптоматическое лечение, оказывали паллиативную помощь. Появление трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительной терапии значительно улучшило качество жизни пациентов и исход заболевания.

Методы лечения

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В случае успеха ТГСК (используется либо костный мозг, либо стволовые клетки пуповинной крови), можно предотвратить развитие многих, но не всех клинических признаков тяжелого проявления МПС I. Трансплантация должна быть выполнена в дебюте заболевания до развития умственной деградации [5].

Первая успешная пересадка аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) была проведена у годовалого мальчика с тяжелой формой МПС I в 1980 г. 13 мес спустя в плазме крови активность фермента α -L-идуронидазы была подобна той, которую наблюдали в гетерозиготах, при этом не отмечали прогрессирования гепатоспленомегалии, помутнения роговицы [6]. В возрасте 20 лет пациент продемонстрировал полное приживление трансплантата. Он развивался с интеллектом в диапазоне низких референтных значений, что позволило ему самостоятельно работать [7].

Светлана Яковлевна Волгина
e-mail: volgina_svetlana@mail.ru

На сегодняшний день более 400 пациентам с тяжелой формой МПС I проведены ТГСК. Неудача полного приживления трансплантата существенно повышает заболеваемость и смертность. Предтрансплантационная подготовка должна быть достаточно иммуносупрессивной и миелоаблативной, чтобы оптимизировать приживление трансплантата [8].

Несмотря на успехи, полученные при ТГСК, риски остаются значительными. Ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что смертность составляет 15 %, частота успешного приживления трансплантата — 56 % [9]. Клинический успех ТГСК зависит от возраста ребенка на момент ее проведения, степени клинических проявлений, сердечно-пульмонального статуса ребенка, неврологических нарушений, типа донора и способности достижения стабильного приживления трансплантата без развития конфликта «трансплантат против хозяина». Развитие речи, коррекция поведенческих и соматических нарушений вносят определенный вклад в успех лечения больного [10]. Лучшие клинические исходы наблюдали у детей с коэффициентом развития (DOs) более 70 и возрастом менее двух лет на момент трансплантации. Одним из наиболее важных преимуществ ГСК является сохранение интеллектуального развития у детей, которое, на основании генетического анализа, могло бы иметь выраженные нарушения [11].

Успешная ТГСК может способствовать не только улучшению слуха, подвижности суставов, дыхательной и сердечной функции, разрешению гидроцефалии, но и повышению интеллектуальных функций, даже при отсутствии специальной коррекции со стороны центральной нервной системы. Хотя ТГСК может улучшить слух у 30–40 % детей, она не способствует обратному восстановлению кондуктивных и нейросенсорных нарушений [12].

Гепатоспленомегалия и обструкция верхних дыхательных путей, в том числе обструктивное апноэ сна, могут разрешиться в течение нескольких месяцев после ТГСК. Кроме того, черты лица становятся менее грубыми, рост увеличивается, уровень гликозаминогликанов возвращается к нормальному или почти нормальному. Хотя аномалия сетчатки сохраняется, помутнение роговицы стабилизируется или медленно разрешается, глазное давление может нормализоваться [13].

Сердечные проявления включают сердечную недостаточность, тахикардию, которые коррек-

тируются в течение одного года после успешной ТГСК. Также улучшается функция миокарда, проходимость коронарных артерий. Сердечные клапаны оставались резистентными к проведению ТГСК, и даже часто прогрессировали [13].

Скелетные аномалии сохранялись и после ТГСК, поэтому большинство пациентов с тяжелой формой МПС I, имеющие хорошее приживление трансплантата, нуждаются в нескольких ортопедических вмешательствах. Тем не менее, пациенты с тяжелой формой МПС I и с успешной ТГСК имеют снижение степени дисплазии «зубовидной кости» [13].

Ферментозаместительная терапия. Альдуразим® (ларонидаза, или рекомбинантная человеческая α -L-идуронидаза, корпорация «Genzyme») применяют для патогенетической терапии пациентов с МПС I в США, Европе, России и многих других странах. В настоящее время при проведении клинических исследований более 100 пациентов с МПС I получали препарат «Альдуразим®».

Проспективное одностороннее исследование (фаза 1/2) 10 пациентов 5–22 лет с МПС I, которым еженедельно проводили внутривенные инфузии рекомбинантной человеческой α -L-идуронидазы в дозе 125 ЕД/кг в течение 52 нед, показало, что произошло уменьшение размеров печени (в среднем на 25 %) и селезенки (в среднем на 20 %), снижение экскреции гликозаминогликанов в моче (на 63 %), частоты обструктивного апноэ сна (на 61 %), значительное увеличение роста пациентов, объема движений в плечевых и локтевых суставах, улучшение функциональных показателей сердечной деятельности и повышение выносливости. Следует отметить, что во время введения препарата у 5 пациентов наблюдали переходящую крапивницу, у 4 — появились антитела к Альдуразиму® [14].

Проспективное открытое многонациональное исследование (фаза 2) 20 пациентов младше пятилетнего возраста с МПС I (средний возраст 1,3 года), которые получали еженедельные инфузии Альдуразима® в дозе 100 ЕД/кг в течение 52 нед (4 пациентам доза препарата была увеличена до 200 ЕД/кг в течение последних 26 нед из-за повышения уровня гликозаминогликанов в моче на 22-й неделе лечения), свидетельствовало о снижении экскреции гликозаминогликанов в моче (на 61,3 %), особенно у пациентов с низким уровнем антител, а также у получавших препарат в дозе 200 ЕД/кг. У половины пациентов произошла нормализация размеров печени, у остальных она значи-

тельно уменьшилась. Доля пациентов с гипертрофией левого желудочка снизилась с 53 до 17 %, а масса левого желудочка уменьшилась на 11,3 %. Улучшение или нормализацию сна регистрировали у 67 % пациентов. Следует подчеркнуть, что у всех пациентов с МПС I отмечали нормальное умственное развитие. В результате исследования была доказана хорошая переносимость препарата «Альдуразим®». Несмотря на то, что в результате лечения у всех пациентов вырабатывались IgG-антитела, только у 35 % пациентов появились связанные с инфузией незначительные и легко купируемые реакции (гипертермия, озноб) [15].

Для подтверждения эффективности и безопасности ферментозаместительной терапии препаратом «Альдуразим®» проводили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (фаза 3). 45 пациентам с МПС I вводили либо Альдуразим® в дозе 100 ЕД/кг, либо плацебо еженедельно в течение 26 нед. У пациентов, принимавших Альдуразим®, произошло увеличение форсированной жизненной емкости легких (в среднем на 5,6 %, $p=0,009$), расстояния при 6-минутной ходьбе (в среднем на 38,1 метра по сравнению с группой плацебо, $p=0,039$), уменьшился размер печени (на 18,9 %, $p=0,001$), уровень гликозаминогликанов в моче (на 54,1 %, $p<0,001$). У пациентов с тяжелой формой МПС I отмечали значительное улучшение сна и объема движений в плечевых суставах. Только у одного пациента развилось осложнение, которое усугублялось существующей обструкцией верхних дыхательных путей и рестриктивными нарушениями легких, в результате чего ему была проведена трахеостомия. Острые респираторные заболевания также могут вызывать реакции, связанные с инфузией. Таким образом, применение Альдуразима® значительно повышает функцию дыхания, общее физическое состояние больных, снижает накопление гликозаминогликанов и имеет хороший профиль безопасности [16].

Во время фазы 3 расширенного исследования эффективности и безопасности Альдуразима® проводили лечение 45 больных 6–43 лет с МПС I (средний возраст 15,7 года) в течение 3,5 лет. Было получено, что снижение экскреции гликозаминогликанов в моче произошло на 72±3 %, размеры печени оказались нормальными у 95 % пациентов, форсированная жизненная емкость легких улучшилась или оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения у 73 % пациентов, расстояние 6-минутной ходь-

бы возросло на 31,7±10,2 м в первые два года лечения с итоговым увеличением на 17,1±16,8 м, индекс апноэ–гипопноэ возрос или нормализовался у 94 % пациентов. Инфузии препарата переносились хорошо, вместе с тем, у 53 % пациентов отмечали умеренные, легко купируемые реакции, которые значительно снизились через 6 мес лечения. Антитела к Альдуразиму® появились у 93 % пациентов, однако 29 % больных, на момент последней оценки, оказались серонегативными. Таким образом, была доказана клиническая эффективность и безопасность препарата «Альдуразим®» у пациентов с МПС I, причем раннее лечение способствует максимальным позитивным результатам [17].

Четырехлетнее лечение препаратом «Альдуразим®» в фазе 3 расширенного исследования показало, что у 5 пациентов из 8 стабилизировались изменения со стороны органов зрения (в том числе повысилась острота зрения) [18].

Шестилетнее наблюдение 5 из 10 пациентов в фазах 1/2 исследования, которые лечились препаратом «Альдуразим®», свидетельствовало о том, что они имели клиническое улучшение или стабилизацию состояния, в отличие от естественного течения заболевания, снижение экскреции гликозаминогликанов с мочой и уменьшение размеров печени. У обследуемых детей также улучшился или стабилизировался диапазон движений в плечевых суставах. Те пациенты, которые получали лечение до полового созревания, существенно выросли [19].

При семилетнем использовании препарата «Альдуразим®» зарегистрировано уменьшение гипертрофии левого желудочка у 5 пациентов из 10, вместе с тем, у одного пациента митральный и аортальный клапаны оставались утолщенными, в некоторых случаях наблюдали прогрессирование процесса, отмечали появление регургитации [20].

Следует подчеркнуть, что Альдуразим® не проникает через гематоэнцефалический барьер, следовательно, не улучшает когнитивные функции или деятельность центральной нервной системы у пациентов с МПС I. Как ТГСК, так и терапия Альдуразимом® не могут скорректировать поражения клапанов сердца или скелетные аномалии, хотя улучшают или сохраняют подвижность суставов. Ранняя терапия, начатая до формирования необратимых процессов, более эффективна, особенно при ослабленных формах МПС I.

Ферментозаместительная терапия и трансплантация костного мозга. Кратко-

срочное применение препарата «Альдуразим®» (в течение 12 нед до и 8 нед после трансплантации) в сочетании с ТГСК у больных с тяжелой формой МПС I показало, что оно патогенетически обосновано и безопасно, уменьшает смертность, улучшает приживление трансплантата, особенно для пациентов с незначительными клиническими проявлениями. Альдуразим® можно использовать у пациентов с частичным приживлением трансплантата, однако опыт в этой группе ограничен [21, 22].

Алгоритм лечения [23]

Соотношение риск/польза для ТГСК против ферментозаместительной терапии должно определяться индивидуально для каждого пациента с МПС I. Важным является возраст пациента, фенотип заболевания, тяжесть клинической картины болезни и потенциал роста. Если ухудшение состояния ребенка ожидаемо — на основании клинических данных, результатов тестирования нервно-психического развития, информации генотипа (например, идентификация 2 нонсенс-мутации), то при стабилизации нейрокогнитивной функции ТГСК имеет более благоприятное и долгосрочное клиническое воздействие, чем ферментозаместительная терапия. Назначение препарата «Альдуразим®» перед ТГСК также улучшает состояние здоровья пациентов и увеличивает их шансы на успешный исход трансплантации. Дети с ослабленными фенотипами должны получать ферментозаместительную терапию.

Для детей младше двух лет с когнитивными нарушениями ферментозаместительная терапия имеет более низкий риск развития осложнений,

чем ТГСК, может уменьшить физические проявления болезни и улучшить качество жизни пациентов. Для больных детей старше 2,5 лет, у которых психическое развитие уже нарушено, Альдуразим® является необходимым вариантом патогенетической терапии. Для детей старше 2,5 лет, которые не имеют неврологических или когнитивных повреждений, также рекомендуется Альдуразим®. В этом случае ТГСК не имеет терапевтических преимуществ перед ферментозаместительной терапией и не показана для таких детей как процедура, отличающаяся высоким риском осложнений.

Заключение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия — эффективные методы лечения пациентов с мукополисахаридозом I типа. Они наиболее показаны в ранней стадии заболевания до наступления необратимых изменений. Крайне важным является своевременное распознавание ряда клинических симптомов заболевания, направление больных детей к специалистам междисциплинарного центра, имеющих опыт в оказании помощи пациентам с лизосомными болезнями накопления.

Каждый ребенок с мукополисахаридозом I типа может иметь разную клиническую картину заболевания, поэтому не существует единой стратегии оказания помощи. Варианты лечения болезни должны разрабатываться в каждом отдельном случае индивидуально, в том числе в зависимости от возраста ребенка, тяжести заболевания, степени и типа клинической вовлеченности.

Литература

1. Moore D., Connock M. J., Wraith E., Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK // *Orphanet J. Rare Dis.* Sep. 16. 2008. № 3. P. 24 [Medline].
2. Arn P., Whitley C., Wraith J. E. et al. High rate of postoperative mortality in patients with mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry // *J. Pediatr. Surg.* 2012. Vol. 47(3). P. 477–484 [Medline].
3. Pastores G., Arn P., Beck M. et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I // *Mol. Genet. Metab.* 2007. Vol. 91(1). P. 37–47.
4. Lin S., Lin H., Wang T. et al. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan // *Orphanet J. Rare Dis.* 2013. № 8. P. 147.
5. Grigull L., Beilken A., Schrappe M. et al. Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis 1H (M. Hurler) // *Bone Marrow Transplant.* 2005. Vol. 35(3). P. 265–269.
6. Hobbs J. R., Hugh-Jones K., Barrett A. J. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation // *Lancet.* 1981. Vol. 2(8249). P. 709–712.
7. Krivit W., Peters C., Shapiro E. G. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type I // *Curr. Opin. Neurol.* 1999. Vol. 12(2). P. 167–176.

8. *Peters C., Shapiro E. G., Krivit W.* Hurler syndrome: past, present, and future // *J. Pediat.* 1998. Vol. 133(1). P. 7–9.
9. *Boelens J. J., Wynn R. F., O'Meara A. et al.* Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure // *Bone Marrow Transplant.* 2007. Vol. 40(3). P. 225–233.
10. *Peters C.* Hematopoietic cell transplantation for storage diseases // In: Blume K. G., Forman S. J., Appelbaum F. R., eds. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* Malden, MA: Blackwell Science, 2004. P. 1455–1470.
11. *Peters C., Shapiro E. G., Anderson J. et al.* Hurler syndrome, part II: outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children // *Blood.* 1998. Vol. 91(7). P. 2601–2608.
12. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=9347311/32. *Braunlin E. A., Stauffer N. R., Peters C. H. et al.* Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome // *Amer. J. Cardiol.* 2003. Vol. 92(7). P. 882–886.
13. *Braunlin E. A., Stauffer N. R., Peters C. H. et al.* Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome // *Amer. J. Cardiol.* 2003. Vol. 92(7). P. 882–886.
14. *Kakkis E. D., Muenzer J., Tiller G. E. et al.* Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I // *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344(3). P. 182–188.
15. *Wraith J. E., Beck M., Lane R. et al.* Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase) // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120(1). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/1/e37
16. *Wraith J. E., Clarke L. A., Beck M. et al.* Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase) // *J. Pediat.* 2004. Vol. 144(5). P. 581–588.
17. *Clarke L. A., Wraith J. E., Beck M. et al.* Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123. P. 229–240.
18. *Pitz S., Ogun O., Bajbouj M. et al.* Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy: a 4-year experience // *Arch. Ophthalmol.* 2007. Vol. 125(10). P. 1353–1356.
19. *Sifuentes M., Doroshov R., Hoft R. et al.* A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years // *Molec. Genet. Metab.* 2007. Vol. 90(2). P. 171–180.
20. *Braunlin E. A., Berry J. M., Whitley C. B.* Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I // *Amer. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98(3). P. 416–418.
21. *De Ru M. H., Boelens J. J., Das A. M. et al.* Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure // *Orphanet J. Rare Dis.* Aug. 10. 2011. Vol. 6. P. 55 [Medline].
22. *Julie B. Eisengart, Kyle D. Rudser, Jakub Tolar et al.* Enzyme Replacement is Associated with Better Cognitive Outcomes after Transplant in Hurler Syndrome // *J. Pediat.* 2013. Vol. 162. Iss. 2. P. 375–380.
23. *D'Aco K., Underhill L., Rangachari L. et al.* Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry // *Europ. J. Pediat.* 2012. Vol. 171(6). P. 911–919.

S. Y. Volgina

Kazan State Medical University, Kazan

Features of treatment of children with mucopolysaccharidosis type I

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) relates to the lysosomal storage disease. Currently, there are specific therapy MPS I: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and conducting enzyme replacement therapy with preparation Aldurazyme®. The algorithm of treating patients according to age and disease severity is developed.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type I, transplantation of hematopoietic stem cells, enzyme replacement therapy, Aldurazim®

© С. Л. Гришаев, В. С. Никифоров, 2013
УДК 000000000000000000000000000000

С. Л. Гришаев¹ В. С. Никифоров²

¹ Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Статья посвящена современным подходам к лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. Уделено внимание клинической оценке риска и консервативной терапии. Рассмотрены показания к инвазивной тактике лечения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, консервативная терапия, реваскуляризация миокарда

В последнее время в научно-практической литературе по кардиологии для обозначения нестабильного, быстро прогрессирующего течения ишемической болезни сердца (ИБС), сопровождающегося характерными клиническими, лабораторными и электрокардиографическими признаками, до верификации диагноза применяют термин «острый коронарный синдром» (ОКС) [1, 2]. К ОКС относят: 1) нестабильную стенокардию (НС) и острый инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST; 2) острый ИМ с подъемом сегмента ST, рецидивирующий ИМ, остро возникшую полную блокаду левой ножки предсердно-желудочкового пучка. НС и ИМ без подъема сегмента ST — состояния очень близкие; имея общий патогенез и схожую клиническую картину, могут отличаться только выраженностью (тяжестью) симптомов [2].

НС сопровождается повышением риска острого ИМ. В исследованиях, посвященных изучению антитромботических средств, показано, что риск смерти или нефатальных ИМ, осложняющих НС, в течение 1 мес колеблется от 8 до 16 % [3]. Ранняя стратификация риска очень важна при выборе первичной консервативной медикаментозной стратегии или реваскуляризации миокарда и может определяться по шкале GRACE [4]. Принципиально важными представляются классификационные подходы к НС, предложенные С. W. Namt и E. Braunwald [5].

E. Braunwald предложены следующие критерии степени риска трансформации НС в острый ИМ (1994).

Высокий риск: 1) ангинозный приступ в покое продолжительностью более 20 мин; 2) отек легких или влажные хрипы при дыхании, связанные с ишемией миокарда; 3) стенокардия покоя с преходящими изменениями сегмента ST более 1 мм; 4) стенокардия, сопровождающаяся появлением или усилением шума митральной регургитации; 5) стенокардия, сопровождающаяся артериальной гипотензией, — систолическое артериальное давление (АД) ниже 90–100 мм рт. ст.

Промежуточный риск (при отсутствии факторов высокого риска): 1) купированный ангинозный приступ в покое, продолжавшийся более 20 мин, у больного с ранее диагностированной ИБС или при наличии высокой вероятности развития данного заболевания; 2) стенокардия покоя; 3) ночная стенокардия; 4) стенокардия, сопровождающаяся преходящими изменениями зубца T; 5) впервые возникшая стенокардия, анамнез которой составляет не менее 2 нед; 6) патологический зубец Q или депрессия сегмента ST менее 1 мм в нескольких отведениях ЭКГ, снятой вне приступа; 7) возраст более 65 лет.

Низкий риск (при отсутствии факторов высокого и промежуточного риска): 1) увеличение частоты, тяжести и продолжительности приступов стенокардии; 2) стенокардия возникает при физической нагрузке, значительно меньшей, чем обычная; 3) впервые возникшая стенокардия, анамнез которой составляет 2–4 нед; 4) ЭКГ не изменена.

Для быстрого разграничения ИМ без подъема сегмента ST и НС требуется определение уровней кардиальных тропонинов [6].

Согласно Национальным рекомендациям [1], подозрение на развитие ОКС обосновано у пациентов после затяжного (более 15 мин) приступа ангинозной боли в покое, что соответствует

Сергей Леонидович Гришаев
grishaev_med@mail.ru

III классу НС по классификации С. W. Namt и E. Braunwald; у лиц с впервые возникшей в предшествовавшие 28–30 дней тяжелой стенокардией; у пациентов, у которых произошла дестабилизация ранее существовавшей стабильной стенокардии с появлением характеристик, присущих, по крайней мере, III ФК стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов, и/или приступов боли в покое (прогрессирующая стенокардия).

Следует помнить о том, что ОКС может проявляться атипично, особенно у молодых (25–40 лет) и пожилых (старше 75 лет), больных сахарным диабетом и женщин [1].

Все больные с ОКС подлежат неотложной госпитализации в отделение (палату) реанимации и интенсивной терапии. Параллельно с лечением проводят запись ЭКГ в динамике, общий анализ крови, определение в крови кардиоспецифичных ферментов. По возможности выполняют эхокардиографию, сцинтиграфию миокарда. Обеспечивают круглосуточное клиническое и мониторинговое наблюдение [1].

Тактические задачи терапии ОКС: 1) устранение боли; 2) предупреждение острого ИМ; 3) и внезапной коронарной смерти.

Стратегические задачи терапии ОКС: 1) стабилизация коронарного кровотока; 2) устранение морфологического субстрата заболевания (в частности, поврежденной атеросклеротической бляшки).

Показанием к назначению нитратов при ОКС является купирование стенокардии [7]. При наличии коронарных болей в момент поступления больного в ОРИТ назначают сублингвально нитроглицерин, в случае неэффективности препарата через 10–15 мин — повторно. Внутривенную инфузию нитропрепаратов обычно продолжают 1–2 сут, скорость введения начинают с 5–15 мкг/мин, увеличивая на 10 мкг/мин каждые 5–10 мин до наступления эффекта, при этом систолическое АД не должно быть ниже 100 мм рт. ст.

Далее назначают пероральные формы нитроvasодилаторов [8]. Наряду с производными нитроглицерина (Сустак, Нитрогранулонг), изосорбида динитрата (Нитросорбид, Кардикет), в последние годы активно применяют препараты изосорбида-5-моонитрата (Эфокс, Моночинкве, Оликард ретард). Они являются активными метаболитами изосорбида динитрата, но обладают большим периодом полувыведения (4–6 ч), почти 100 % биодоступностью, меньшей вероятностью развития побочных эффектов и толерантности к нитратам. Ретардные формы изосорбида-5-моонитрата при ОКС могут назначаться один раз в сутки.

Важнейшее значение при ОКС имеют бета-адреноблокаторы (БАБ). Они способствуют устранению ишемии миокарда, оказывают антиаритмическое действие [1, 8]. Особенно БАБ показаны при тахикардии, артериальной гипертензии, суправентрикулярных нарушениях ритма сердца [7]. Парентеральное введение БАБ требует тщательного наблюдения за АД, желательное непрерывное мониторирование ЭКГ. Целью последующего перорального приема БАБ должно быть достижение частоты сердечных сокращений 50–60 уд/мин. Пропранолол (Обзидан, Анаприлин) назначают внутривенно медленно по 2,5 мг трехкратно с интервалом 5 мин, переходом на пероральный прием 40–80 мг/сут и дальнейшим подбором дозы. Метопролол (Беталок, Эгилок) назначают внутривенно медленно по 5 мг трехкратно с интервалом 5 мин, переходом на пероральный прием 50–100 мг/сут. Атенолол вводят внутривенно медленно по 5 мг двукратно с интервалом 5 мин, переходом на пероральный прием 50–100 мг/сут. Назначение БАБ при ОКС перорально рекомендуется всем пациентам с дисфункцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний [7].

При вариантной стенокардии или подозрении на наличие признаков вазоспазма используют антагонисты кальция [1, 7]. Верапамил, нифедипин, дилтиазем обладают приблизительно одинаковым антиспастическим эффектом. Предпочтительно профилактическое назначение пролонгированных форм препаратов (Ломир, Норваск, Алтиазем РР).

Обязательным компонентом терапии ОКС является ацетилсалициловая кислота (АСК) [1, 8]. Следует подчеркнуть, что аспирин следует назначать всем пациентам без противопоказаний независимо от стратегии лечения [7]. Больному дают разжевать 150–300 мг препарата (не кишечнорастворимой формы). Эффект наступает через 10–15 мин и продолжается несколько суток. Он основан на необратимом ингибировании циклооксигеназы тромбоцитов, в результате нарушается их агрегационная способность, также нивелируется вазоконстрикция [2]. В последующие дни прием АСК продолжается в меньшей дозировке. При противопоказаниях (гастрит, язвенная болезнь) целесообразно назначение 100 мг/сут Аспирина кардио или Тромбо АСС (в кишечнорастворимой оболочке). Раннее назначение АСК уменьшает вероятность развития острого ИМ на 50 % по сравнению с плацебо.

В последнее время получены данные об эффективности применения новых антиагрегантов (ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоци-

тов) тикагрелора (нагрузочная доза — 180 мг, поддерживающая — 90 мг/сут) и празугрела (нагрузочная доза — 60 мг, поддерживающая — 10 мг/сут). Ингибитор P2Y12 рецепторов тромбоцитов следует добавлять к аспирину как можно скорее и продолжать прием в течение 12 мес, если нет противопоказаний, таких как чрезмерный риск кровотечения [7]. Альтернативой может служить широко известный препарат клопидогрел (нагрузочная доза — 300 мг, поддерживающая доза — 75 мг/сут) для пациентов, которые не могут получать тикагрелор или празугрел.

Внутривенная тромболитическая терапия больным с ОКС без подъема сегмента ST не показана [8].

В том случае, если ОКС, наряду с типичными болевыми ощущениями в грудной клетке, на ЭКГ сопровождается подъемом сегмента ST не менее чем на 1 мм в двух и более смежных отведениях или появлением полной блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка, лечебная тактика включает тромболитическую (в первые 6 ч с момента развития ангинозного приступа). В задачи данной статьи описание терапии ОКС с подъемом сегмента ST не входит.

Всем пациентам с НС в дополнение к антиагрегантной терапии рекомендуют антикоагулянты [7]. Антикоагулянтная терапия должна быть выбрана с учетом риска ишемических и геморрагических неблагоприятных событий и в соответствии с профилем эффективности–безопасности выбранного препарата.

Нефракционированный гепарин (НФГ) рекомендуют применять в начальной дозировке 5 000 ЕД внутривенно струйно, затем обеспечивают постоянную инфузию с исходной скоростью 32 000 ЕД/сут (концентрация 40 ЕД/мл). Осуществляют контроль активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ): через 6 ч после начала инфузии оно должно в 1,5–2,5 раза превышать контрольный показатель для лаборатории конкретного лечебного учреждения и затем стойко удерживаться на этом «терапевтическом» уровне. Таким образом, при помощи АЧТВ определяют необходимую скорость введения НФГ [1]. При НС комбинированное назначение АСК и НФГ в сравнении с терапией только АСК на 33 % эффективнее уменьшает риск развития острого ИМ.

Низкомолекулярные гепарины (эноксапарин натрия, Фраксипарин, дальтепарин натрия) имеют ряд положительных качеств по сравнению с обычным гепарином, в частности более высокую биодоступность, большую предсказуемость по антикоагулянтному действию, равную эффективность по предупреждению острого

ИМ, летальности при реваскуляризации, меньшее количество осложнений [2, 7]. Они тормозят каскад свертывания крови на уровне фактора Ха, незначительно ингибируют образование тромбина. Возможно, действуют и на сосудистую стенку, систему фибринолиза.

Перспективны прямые ингибиторы тромбина — рекомбинантный гирудин, синтетические низкомолекулярные соединения [2]. Эти препараты по эффективности сопоставимы с гепарином. Бивалирудин — один из представителей группы. Тромбин играет центральную роль в процессе тромбообразования: 1) расщепляет фибриноген с образованием мономеров фибрина; 2) активирует фактор XIII, способствуя формированию стойких связей между молекулами фибрина; 3) активирует факторы V и VIII; 4) стимулирует дегрануляцию и агрегацию тромбоцитов. Бивалирудин ингибирует все перечисленные эффекты тромбина.

Нашел применение и новый синтетический селективный ингибитор фактора Ха — фондaparинукс натрия (Арикстра), который нарушает образование тромбина и формирование тромбов посредством антитромбина III, но не активирует тромбин (фактор IIa) и не воздействует на тромбоциты. В дозировке 2,5 мг/сут не влияет на АЧТВ, активированное время свертывания крови, международное нормализованное отношение, время кровотечения, фибринолитическую активность плазмы.

В последние годы активно изучается новый класс препаратов, предназначенных для лечения НС. Это блокаторы тромбоцитарных гликопротеиновых (GP) рецепторов IIb/IIIa — для внутривенного введения (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан) [2, 7].

Следует помнить, что выбор комбинации оральных антитромбоцитарных препаратов, ингибиторов рецепторов GP IIb/IIIa и антикоагулянтов должен быть сделан в соответствии с риском ишемических и геморрагических неблагоприятных событий [7]. Данные о пользе присоединения блокатора GP IIb/IIIa рецепторов к комбинированной терапии аспирином и блокатором P2Y12 рецепторов при ОКС без подъема сегмента ST ограничены.

Тактика лечения ОКС следующая. В течение первых 2–3 сут с момента возникновения ОКС больному показано соблюдение постельного режима. Перевод его из отделения реанимации и интенсивной терапии обычно осуществляют на 3–4-е сутки по мере стабилизации состояния и расширения режима двигательной активности. На 10–15-е сутки стабильного течения болезни и при освоении общего двигательного режима всем больным для определения толерантности

к физической нагрузке и коронарного резерва выполняют велоэргометрию или тредмил-тест и стресс-эхокардиографию.

В тех случаях, когда при первичном консервативном лечении, несмотря на активную антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, ангинозные боли в течение 48–72 ч продолжают рецидивировать, возникают показания для срочной коронароангиографии и обсуждения вопроса о хирургическом лечении ИБС. Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) показана при: 1) наличии стеноза ствола левой коронарной артерии на 50 % и более; 2) поражении двух основных коронарных артерий с вовлечением передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии; 3) поражении трех основных коронарных артерий в сочетании с дисфункцией левого желудочка — при фракции выброса 35–40 % и менее [1].

Альтернативой АКШ является чрескожное коронарное вмешательство — баллонная дилатация и интракоронарное стентирование [7].

Показаниями к ее выполнению служат проксимальные одностенные стенозы не менее 75 % просвета сосуда.

Согласно метаанализу выполненных сравнительных испытаний разных стратегий лечения ОКС без подъема сегмента *ST*, необходимо ориентироваться на раннюю стратификацию риска [4, 9]. При лечении больных, имеющих лабораторный признак высокого риска (повышенный уровень кардиального тропонина), дополнительная оценка клинических признаков позволяет выбрать оптимальную инвазивную стратегию [6, 7]. Накопленные данные первичной стратегии неинвазивного лечения ОКС без подъема сегмента *ST* низкого риска (с референсным уровнем кардиального тропонина) не опровергли правильности положений рекомендаций Российского кардиологического общества. Рекомендуемая ими первичная консервативная стратегия практически эквивалентна «селективно инвазивной» для учреждений, не имеющих возможности для ее осуществления.

Литература

1. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента *ST* на ЭКГ // Кардиовас. тер. и проф. 2006. № 8 (5). Прилож. 1. С. 1–32.
2. Anderson J. L., Adams C. D., Antman E. M. et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines // J. Amer. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 50. № 7. P. e1–e157.
3. Bertrand M. E., Simoons M. L., Fox K. A. A. et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology // Europ. Heart J. 2002. Vol. 23. P. 1809–1840.
4. Fox K. A. A., Eagle K. A., Gore J. M. et al. For the GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 — GRACE // Heart. 2010. Vol. 96. № 14. P. 1095–1101.
5. Hamm C. W., Braunwald E. A classification of unstable angina revisited // Circulation. 2000. Vol. 102. № 1. P. 118–122.
6. Bonaca M. P., Morrow D. A. Defining a role for novel biomarkers in acute coronary syndromes // Clin. Chem. 2008. Vol. 54. № 9. P. 1424–1431.
7. Hamm C. W., Bassand J.-P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Europ. Heart J. 2011. Vol. 32. № 23. P. 2999–3054.
8. Braunwald E., Antman E. M., Beasley J. W. et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // J. Amer. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 40. P. 1366–1374.
9. Yan A. T., Yan R. T., Tan M. et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better // Europ. Heart J. 2007. Vol. 28. № 9. P. 1072–1078.

S. L. Grishaev¹, V. S. Nikiforov²

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

Modern approaches for the management of acute coronary syndrome without persistent *ST*-segment

The present article is devoted to modern approaches for the management of acute coronary syndrome without persistent *ST*-segment. Clinical risk assessment and conservative treatment is described. The article reviews indications for invasive management strategy.

Key words: acute coronary syndrome, unstable angina, conservative treatment, coronary revascularization

© Коллектив авторов, 2013
УДК 000000000000000000000000000000

В. В. Никитина **А. А. Жлоба** **Е. Р. Баранцевич** **Л. А. Белякова**
ДОКТ. МЕД. НАУК

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Биохимические маркеры для диагностики эндотелиальных расстройств и митохондриальных дисфункций у больных с гипертонической болезнью

Обследованы 26 больных с гипертонической болезнью, контрольная группа — 20 здоровых человек. Предложена методика диагностики эндотелиальных расстройств, митохондриальных дисфункций у пациентов с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, диагностика эндотелиальных расстройств и митохондриальных дисфункций

Распространенность гипертонической болезни (ГБ) в развитых странах высока, ее частота у лиц старше 40 лет достигает там 20–25 % при относительно равномерном распределении среди мужчин и женщин.

В настоящее время весьма распространенным является представление о развитии ГБ в результате генерализованного дефекта клеточных мембран эндотелиоцитов, проявляющегося в нарушении их структуры и катионотранспортных функций. Следствием этих процессов является нарушение функционирования митохондрий клеток организма, продуцирование ими свободных радикалов, снижение продукции АТФ в результате окислительного фосфорилирования разных субстратов. Гамма-глутаминтранспептидаза (ГГТП) поддерживает клеточную концентрацию глутатиона, может быть маркером оксидативного стресса [1]. ГГТП представляет собой независимый фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии [2]. По данным нескольких исследований, уровень ГГТП в плазме крови представлял собой независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний [3]. ГГТП представляется «скромным» фактором риска развития артериальной гипертензии [4].

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 26 пациентов, страдающих ГБ (11 мужчин и 15 женщин). Средний возраст — 72,4±7,9 года. Распределение больных было пропорциональным тяжести

заболевания: I стадия — 8 человек, II — 11, III — 7. Контрольную группу представляли 20 здоровых людей (2/3 — женщины), средний возраст — 26±5,7 года. Диагнозы заболеваний у пациентов были верифицированы клинически и с помощью методов нейровизуализации — магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии головного мозга. Дополнительно выполняли электрокардиографию, были проведены осмотр окулистом глазного дна с помощью офтальмоскопа, ультразвуковая диагностика брахиоцефальных артерий, транскраниальная доплерография.

Статистическую обработку данных проводили с помощью лицензированной статистической программы SPSS 16. Применяли параметрический, непараметрический статистические анализы, в частности использовали методику Манна-Уитни [5]. Для статистического анализа, позволяющего разделить выборку по степени тяжести заболевания, использовали следующие клинические и биохимические показатели плазмы крови пациентов: возраст, наличие сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, наличие неврологических синдромов поражения пирамидной, экстрапирамидной систем, чувствительности, координации, высших мозговых функций, лактат, пируват, общий гомоцистеин, ГГТП, альфа-2-макроглобулин (АМГ), соотношение общего гомоцистеина и крупномолекулярной фракции гомоцистеина. Диагностику эндотелиальных расстройств (ЭР) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выполняли с помощью биохимической методики определения количества в плазме крови общего АМГ [6]. В норме, у здоровых людей количество АМГ в плазме крови состав-

Вероника Владленовна Никитина
e-mail: nikitina_veronik@mail.ru

ляет $> 0,3$ мкмоль/л. Вместе с тем, данный способ диагностики не позволяет количественно оценить лактат-ацидоз, формирование митохондриальных дисфункций (МД) у пациентов с ГБ. Исследование МД осуществляли с помощью количественного определения в плазме крови содержания общего гомоцистеина метилмалоновой кислоты с помощью метода ВЭЖХ-анализа на хроматографе Agilent 1100 в отделе биохимии НИЦ [7, 8]. Уровень метилмалоновой кислоты в плазме крови в норме обычно составляет не более $0,2-0,4$ мкмоль/л, общего гомоцистеина — 10 мкмоль/л. У больных с МД уровень метилмалоновой кислоты достигает значения $> 0,5$ мкмоль/л, при патологическом повышении ее уровня в плазме крови устанавливается метилмалоновая ацидемия. Для определения в плазме крови уровня пирувата было использовано спектрофотометрическое оборудование [9].

Результаты и обсуждение

Статистический анализ показал наибольшую информативность двух показателей — содержания АМГ в плазме крови (коэффициент функции критерия Манна-Уитни — $0,3$, $p < 0,05$) и пирувата (коэффициент функции критерия Манна-Уитни — $0,4$, $p < 0,05$). Уровень содержания пирувата в совокупности с уровнем содержания АМГ в плазме крови позволяют с высокой точностью (до $99,3\%$) диагностировать как ЭР, так и МД у больного ГБ разной степени тяжести.

Способ биохимической диагностики осуществляют следующим образом. Для лабораторного

исследования используют плазму крови пациента. Для определения уровня содержания АМГ используют методику [6], определяют содержание пирувата. Для этого может быть использован известный способ, усовершенствованный авторами изобретения [9], который позволяет сократить число реагентов и время выполнения исследования. Диагностируют ЭР, МД у больных ГБ при изменении двух биохимических параметров — АМГ $0,4$ мкмоль/л, пирувата $0,2$ ммоль/л и более.

Заключение

Нами были исследованы лабораторные показатели у 26 пациентов с гипертонической болезнью. После статистической обработки материала с помощью параметрического, непараметрического анализов с использованием теста Манна-Уитни наиболее статистически значимыми для оценки тяжести течения заболевания у больных оказались два показателя — альфа-2-макроглобулин и пируват. В данном способе диагностики сформирован новый, доступный практическому здравоохранению метод выявления у пациентов с гипертонической болезнью биохимических маркеров эндотелиальных расстройств и митохондриальных дисфункций. Техническим результатом этого метода является простота, дешевизна и использование нетоксичных реагентов при лабораторном исследовании. Эту диагностическую методику можно использовать в неврологии, терапии и кардиологии.

Литература

1. Lee D. H., Jacobs D. R., Gross M. et al. γ -Glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study // Clin. Chem. 2003. Vol. 49. №. 8. P. 1358–1366.
2. Drozd R., Parmentier C., Hachad H. et al. γ -Glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferring system // Free Radic. Biol Med. 1998. Vol. 25. P. 76–92.
3. Perry I. J., Wannamethee S. G., Shaper A. G. Prospective study of serum γ -glutamyltransferase and risk of NIDDM // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. P. 732–737.
4. Lee D. H., Ha M. N., Kim J. R. et al. γ -Glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure: a four year follow-up study // Ann. Epidemiol. 2002. Vol. 12. P. 90–96.
5. Новиков Д. А. Статистические методы в педагогических исследованиях (типичные случаи). М.: МЗ-Пресс, 2004.
6. Erlanger B. F., Kokowsky N., Cohen W. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin I // Arch. Biochem. Biophys. 1961. Vol. 95. P. 271–278.
7. Zhloba A. A., Blashko E. L. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection // J. Chrom. B. 2004. Vol. 800. P. 275–280.
8. Schmedes A., Brandslund I. Analysis of Methylmalonic Acid in Plasma by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry // Clin. Chem. 2006. Vol. 52. P. 754–757.
9. Маевская Е. Г. Системные метаболические признаки митохондриальных дисфункций у пациентов с гиперцистеинемией: Автореф. дис. канд. мед наук. СПб., 2012.

V. V. Nikitina, A. A. Zhloba, E. R. Barantsevich, L. A. Belyakova

I. P. Pavlov First State Medical University, St. Petersburg

Biochemical markers for the diagnosis of endothelial disorders and mitochondrial dysfunction in patients with essential hypertension

The research has been done in the I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. There were examined 26 patients with essential hypertension and 20 healthy people. A method for diagnosis of endothelial disorders and mitochondrial dysfunction in patients with essential hypertension was proposed.

Key words: hypertension, diagnosis of endothelial disorders and mitochondrial dysfunction

План конференций ООО «ДискавериМед» на 2014 г.

Руководителям учреждений здравоохранения, образования и научно-исследовательских институтов, врачам, директорам и главам представительств фирм и другим заинтересованным лицам

В 2014 г. при участии ООО «ДискавериМед» и Издательского дома «Терра Медика» в Санкт-Петербурге проводятся следующие конференции:

I полугодие

5 февраля

V Научно-практическая конференция

«Грипп и другие респираторные инфекции в постпандемический период: алгоритмы профилактики, диагностики и лечения»

13 февраля

V Научно-практическая конференция

«Заболевания шейки матки – проблемы диагностики и лечения»

4 марта

V Научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия в практике терапевта» с сателлитным симпозиумом «Фармакогенетические аспекты лечения»

25–26 марта

II Научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы педиатрии на современном этапе», 2-я школа «Наследственные нарушения липидного обмена у детей»

16 апреля

VI Научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы неврологии» с сателлитным симпозиумом «Нейрометаболические заболевания»

15–16 мая

IV Всероссийский конгресс по школьной и университетской медицине с международным участием

«Охрана здоровья и безопасность жизнедеятельности детей и подростков. Актуальные проблемы, тактика и стратегия действий»

28–29 мая

VII Междисциплинарная научно-практическая конференция

«Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия» с сателлитным симпозиумом «Заболевания шейки матки и их лечение»

Приглашаем Вас принять участие в конференциях!

Оргкомитет конференций: ООО «ДискавериМед», Издательский дом «Терра Медика»
Елена Викторовна Прижевойт тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22
e-mail: expo@terramedica.spb.ru <http://www.discoverymed.ru>

© Е. В. Олемпиева, 2013
УДК 00000000000000000000

Е. В. Олемпиева

ДОКТ. МЕД. НАУК

Медико-санитарная часть УФСБ России по Ростовской области, Ростов-на-Дону

Изменение компонентов межклеточного матрикса при гипертонической болезни у беременных и небеременных женщин

Проведено клиничко-лабораторное исследование сыворотки крови у 115 пациенток 28–42 лет с сердечно-сосудистой патологией для выяснения роли ферментов гранулоцитов крови и компонентов межклеточного матрикса в механизмах развития гипертонического синдрома у беременных и небеременных. Установлено, что у пациенток с сердечно-сосудистой патологией отмечается увеличение активности миелопероксидазы на фоне нарушения структуры коллагеновых волокон. Предложен оксипролиновый коэффициент для диагностики деструктивных изменений компонентов межклеточного матрикса.

Ключевые слова: оксипролин, гранулоцитарная эластаза, сердечно-сосудистая патология

Заболевания сердечно-сосудистой системы стабильно на протяжении многих лет занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности во всех развитых странах мира [1–3]. В последние годы значительно возрос интерес к изучению содержания свободного и связанного оксипролина в разных тканях и биологических жидкостях организма в норме и при патологических состояниях (острая и хроническая пневмония, туберкулез легких, дисплазия соединительной ткани, врожденные и наследственные заболевания почек и другие).

Оксипролин — структурный компонент соединительной ткани, встречающийся в коллагене (10–15 %) и в небольшом количестве в эластине (1,5–2 %), является специфической маркерной меткой коллагена, по которой судят о скорости катаболизма коллагена. Коллаген — основной структурный белок межклеточного матрикса, объединяющий семейство близкородственных фибриллярных белков, которые являются основным белковым элементом кожи, костей, сухожилий, хряща и кровеносных сосудов. При нарушении катаболизма оксипролина,

причиной которого обычно выступает дефект фермента гидроксипролиноксидазы, выделение оксипролина с мочой может превышать 1 г/сут.

Известно, что содержание оксипролина в крови не зависит от возраста, для экскреции же оксипролина с мочой характерны возрастные изменения. В крови оксипролин может находиться в свободном, пептидно- и белково-связанном виде. Две первые формы считаются показателями метаболизма коллагена. Однако литературные данные о содержании фракций оксипролина варьируют в широких пределах. Так, ряд авторов [4] выявили в крови практически здоровых людей преобладание белково-связанного оксипролина над пептидно-связанным и свободным. В работе П. Н. Шараева и соавт. [5] установлены иные соотношения — преобладание пептидно-связанного оксипролина над свободным и белково-связанным.

Очевидно, что дезинтеграция эластина и разрушение коллагено-полисахаридных комплексов, а также коллагеновых волокон соединительной ткани способствуют изменению концентрации этой маркерной аминокислоты как свободной, так связанной ее фракции. Учитывая сказанное, можно предположить, что по изменению содержания свободного и связанного оксипролина можно судить о деструктивных изменениях, возникающих в соединительной ткани кровеносных сосудов.

Елена Владимировна Олемпиева
e-mail: olempieva@yandex.ru

Однако в доступной литературе имеются единичные работы о содержании этой аминокислоты в сыворотке крови при гипертонической болезни. Тесным образом с метаболизмом межклеточного матрикса связана эластаза нейтрофилов. В частности, попадая во внеклеточное пространство, гранулоцитарная эластаза расщепляет основное вещество соединительной ткани, эластиновые и коллагеновые волокна базальных мембран, а также белки плазмы крови [6–8]. Так как оксипролин является маркерной аминокислотой распада компонентов соединительной ткани, то по изменению концентрации свободного оксипролина можно судить о деструктивных изменениях, возникающих в соединительной ткани кровеносных сосудов и сердца.

Целью данного исследования явилась оценка содержания компонентов межклеточного матрикса в крови у беременных и небеременных женщин при гипертонической болезни, а также установление роли лейкоцитарных ферментов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 115 пациенток 28–42 лет с кардиоваскулярной патологией, длительность заболевания не превышала 5 лет. Диагноз установлен на основании анамнеза заболевания, клинических данных, результатов ЭКГ и УЗИ, а также результатов лабораторного исследования согласно рекомендациям ВНОК. Группы обследованных были сформированы согласно правилам проведения клинических исследований (GSP) после получения от них информированного согласия. По характеру течения основного заболевания нами выделено две группы пациенток: 1-я — 35 пациенток репродуктивного возраста с гипертонической болезнью (ГБ) I стадии I степени; 2-я — 45 беременных пациенток с верифицированной ГБ I стадии I степени; контрольная группа — 35 практически здоровых пациенток без признаков сердечно-сосудистой патологии.

Материалом для исследования выбрана плазма и сыворотка венозной крови, взятой натощак из кубитальной вены. Содержание свободного и пептидно-связанного оксипролина определяли по методу Т. П. Кузнецовой [9]. Активность лейкоцитарной эластазы определяли по скорости гидролиза *N*-тетра-бутокси-карбонил-аланин-*p*-нитрофенилового эфира (*BOC-Ala-ONp*) методом, описанным В. Л. Доценко [10]. Активность миелопероксидазы лейкоцитов

определяли по методу Klebanoff, описанному М. Г. Шафран и С. Н. Лызловой [11]. Кроме того, оценивали концентрацию восстановленного глутатиона по методу G. L. Ellman [12] и внеэритроцитарного гемоглобина плазмы крови по методу, описанному А. В. Каракшевым и В. П. Вечевым [13].

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней и использованием программы Stadia версия 6.0 [14]. О достоверности показателей контрольной и клинических групп судили по величине *t*-критерия Стьюдента после проверки на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Принимая во внимание литературные данные о роли лейкоцитов в качестве факторов повреждения миокарда и сосудов при ГБ [1], становится необходимой оценка вклада протеолитических ферментов гранулоцитов крови в патогенезе ГБ. В ходе работы зарегистрирована незначительная активация гранулоцитарной эластазы сыворотки крови у пациенток 1-й группы на 8,1% относительно контрольной группы (таблица). При этом отмечали более значимый рост миелопероксидазной активности на 114,1% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы (см. таблицу). Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что даже на начальной стадии развития кардиоваскулярной патологии имеет место рост функциональной активности лейкоцитов крови.

У данной группы пациенток отмечено достоверное повышение уровня внеэритроцитарного гемоглобина на 51,7% ($p < 0,05$), что свидетельствует о высокой прооксидантной способности плазмы крови. При этом имеет место достоверное снижение концентрации восстановленного глутатиона на 43,3% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы, что говорит об усилении процессов детоксикации в условиях окислительного стресса у пациенток с начальной стадией ГБ (см. таблицу).

В ходе исследования у пациенток 1-й группы отмечали статистически достоверный рост концентрации свободного оксипролина сыворотки крови на 53,7% ($p < 0,05$) на фоне отсутствия статистически значимых отличий концентрации пептидно-связанного оксипролина относительно контрольной группы (см. таблицу). Данные

Содержание фракций оксипролина, внеэритроцитарного гемоглобина, восстановленного глутатиона и изменение активности лейкоцитарных ферментов в норме и при артериальной гипертензии у обследуемых всех групп, $M \pm X$

Анализируемый параметр	Контрольная группа, n=35	1-я группа, n=35	2-я группа, n=45
Оксипролин свободный, мкг/мл	9,59±0,083	14,74±0,71, $p < 0,05$	17,83±1,22 $p < 0,05$
Оксипролин связанный, мкг/мл	0,314±0,028	0,320±0,025 $p < 0,05$	0,445±0,027 $p < 0,05$
Оксипролиновый коэффициент	7,89±0,312	46,06±3,22 $p < 0,05$	40,07±3,61 $p < 0,05$
Гранулоцитарная эластаза, нмБАНЭ/мин на мл	195,5±12,76	211,4±18,21 $p > 0,05$	220,9±18,29 $p < 0,05$
Миелопероксидаза, мкмоль/г белка	11,63±0,461	24,9±1,27 $p < 0,05$	110,8±8,47 $p < 0,005$
Восстановленный глутатион, мкмоль/г	5,82±0,349	3,30±0,29 $p < 0,05$	10,0±0,231 $p < 0,05$
Внеэритроцитарный гемоглобин, мМоль/л	29,4±1,13	44,6±1,56 $p < 0,05$	58,2±2,82 $p < 0,05$

нарушения в изменении содержания свободного оксипролина свидетельствуют об усилении процессов распада коллагеновых волокон сосудистой стенки. Учитывая биохимические особенности процессов синтеза и созревания коллагеновых волокон, можно предположить, что у данных пациенток имеет место нарушение структуры самого коллагена на уровне посттрансляционных модификаций при гидроксилровании пролина. Принимая во внимание полученные данные о достоверном увеличении концентрации внеэритроцитарного гемоглобина при синхронном снижении концентрации восстановленного глутатиона, можно полагать, что угнетается активность гидроксилазы пролина из-за нарушения восстановления дегидроаскорбиновой кислоты, обеспечивающей сохранение железа в ферроформе.

Для оценки степени деструкции компонентов соединительной ткани мы предлагаем ввести оксипролиновый коэффициент (Окс К) — отношение концентрации свободного оксипролина (мкг/мл) к концентрации его пептидно-связанной фракции. Рассчитав данный показатель, мы обнаружили, что имеет место статистически достоверный его рост у пациенток репродуктивного возраста с начальной стадией развития ГБ на 50,8 % ($p < 0,05$), см. таблицу.

Проведенное исследование также выявило наличие деструктивных изменений компонентов соединительной ткани и у беременных с ГБ 2-й группы. Доказательством выраженности деструктивных процессов у женщин с осложненным течением беременности является рост функциональной активности гранулоцитов кро-

ви и усиление их дегрануляции, что проявляется активацией лейкоцитарных протеиназ, в частности миелопероксидазы на 952,7 % ($p < 0,001$), см. таблицу. Что касается активности гранулоцитарной эластазы, то она незначительно статистически достоверно превышает значения у женщин контрольной группы на 17,5 % ($p < 0,05$). Однако даже в небольшом количестве этот энзим обладает мощным деструктивным действием, в том числе и на компоненты соединительной ткани. Такое предположение документируется выраженным статистически достоверным ростом как свободного, так и пептидно-связанного оксипролина на 85,9 % ($p < 0,05$) и 41,7 % ($p < 0,05$), соответственно.

Необходимо отметить, что только в этой клинической группе отмечали максимальное увеличение концентрации свободного оксипролина. Очевидно, это обусловлено усиленным распадом коллагена как за счет сериновых протеиназ, так и за счет избытка продукции активных форм кислорода. Так, зарегистрирован статистически достоверный рост концентрации внеэритроцитарного гемоглобина на 141,9 % ($p < 0,05$) относительно контрольной группы. Данное предположение документируется статистически значимым ростом оксипролинового коэффициента относительно контрольной группы на 31,2 % ($p < 0,05$). Необходимо указать, что группу обследуемых составили женщины со сроком беременности 38–42 нед. Можно полагать, что процесс распада коллагеновых фибрилл является необходимым условием для подготовки беременной женщины к послеродовой инволюции матки.

Заключение

Таким образом, начальная стадия развития гипертензионного синдрома сопровождается ростом функциональной активности гранулоцитов крови, более значимое у женщин с осложненным течением беременности. Кроме того, рост концентрации фракции свободного оксипролина в сыворотке крови у пациенток 1-й группы является свидетельством нарушений процессов синтеза самого коллагена и может служить биохимическим критерием выраженности деструктивных изменений в структуре соедини-

тельной ткани сосудистой стенки, что нарушает работу всей сердечно-сосудистой системы и является дополнительным патогенетическим фактором развития гипертензионного синдрома. Рост концентрации свободного и пептидно-связанного оксипролина у пациенток 2-й группы, по-видимому, отражает процессы подготовки беременной женщины к родовому акту.

Очевидно, что предложенный оксипролиновый коэффициент может быть использован для диагностики деструктивных изменений соединительной ткани у пациентов с начальной стадией кардиоваскулярной патологии.

Литература

1. Шляхто Е.В. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 2004. Т. 44. № 4. С. 20–23.
2. Girnd J. Hypertonie in Schwangerschaft und Wochenbett // Münch. med. Wschr. 1990. Bd. 131. S. 879–882.
3. Grigoricheva E. A. Prognosis of total cardiovascular complications in patients with arterial hypertension of the I-II stages // Kazan. Med. J. 2008. Vol. 1. P. 11–15.
4. Григорян В. Г., Полинковский В. И., Брадиштяну К. Я. Определение оксипролина в сыворотке крови у больных туберкулезом легких // Пробл. туб. 1980. № 12. С. 42–46.
5. Шараев П. Н., Ботникова Е. А., Иванов В. М. Определение свободного и связанного оксипролина в моче // Лаб. 1990. № 12. С. 23–24.
6. Доценко В. Л., Нешкова Е. А., Яровая Г. А. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α 1-протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом // Вопр. мед. химии. 1994. Т. 40. № 3. С. 20–25.
7. Доценко В. Л. Действие лейкоцитарной эластазы на высокомолекулярный кининоген плазмы крови человека в присутствии альфа-1-притеинкиназного ингибитора. Анализ притеолитической деградации // Вопр. мед. химии. 2001. Т. 47. № 1. С. 55–71.
8. Travis J. Human leukocyte elastase and cathepsin G: structure and functional characteristics // Excerpta Med. 1980. Vol. 233. P. 51–68.
9. Кузнецова М. П., Прошина Л. Я., Приваленко М. Н. Модификация определения содержания оксипролина в сыворотке крови // Лаб. дело. 1982. № 8. С. 8–10.
10. Доценко В. Л., Нешкова Е. А., Блохина Т. Б. Перспективы определения гранулоцитарной эластазы как высокоинформативного диагностического и прогностического показателя при неотложных состояниях и заболеваниях воспалительного характера // Клин. лаб. диагностика. 1999. № 11. С. 32.
11. Шафран М. Г., Лызлова С. Н. Очистка и некоторые свойства миелопероксидазы лейкоцитов белых мышей // Вопр. мед. химии. 1975. № 6. С. 629–633.
12. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups // Arch. Biochem. Biophys. 1959. Vol. 82. P. 70–77.
13. Каракшев А. В., Вячев Е. П. Микрометоды в клинической лаборатории. София, 1973.
14. Кулайчев А. П. Методы и средства анализа данных в среде Windows Stadia 6.0. М., 1996.

E. V. Olempieva

Medical Military Hospital, Federal Security Service, Rostov-on-Don

Changes of components of extracellular matrix at hypertonic disease in pregnant and nonpregnant women

It was investigated 115 samples of blood serum of female patients in the age from 28 to 42 to estimate the role of enzymes of blood granulocytes and components of extracellular matrix in hypertonic syndrome in pregnant and nonpregnant women. It was revealed that patients with cardiovascular pathology have had the elevation of Myeloperoxidase activity in combination with affection of collagen fibers structure. Oxypoline coefficient was suggested for diagnostic of destructive changes of extracellular matrix components.

Key words: *oxypoline, granulocyte elastase, cardiovascular pathology*

© С. В. Ришук, Т. А. Душенкова, 2013
УДК 000000000000000000000000

С. В. Ришук
докт. мед. наук

Т. А. Душенкова
канд. мед. наук

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Оптимизация диагностики репродуктивно значимых инфекций у половых пар

Обследованы 760 мужчин и 468 женщин, из которых были 353 пары, с разными нарушениями в репродуктивной системе. С учетом Рекомендаций ВОЗ 2013 г., обоснованы оптимизированные лабораторные комплексы по диагностике репродуктивно значимых инфекций — хламидийной, микоплазменной, трихомонадной и нейссеральной. Представлены практические рекомендации по обследованию половых пар. Проведен сравнительный анализ эффективности предложенных и традиционных лабораторных комплексов по диагностике репродуктивно значимых инфекций у половых партнеров.

Ключевые слова: репродуктивно значимые инфекции, половые пары, оптимизация диагностики

Основной проблемой при репродуктивно значимых инфекциях является сложность лабораторного подтверждения диагноза. Предполагаемыми причинами являются следующие: 1) недоступность возбудителей для исследователя при хронизации инфекции; 2) слабая иммунгенность многих патогенов; 3) несовершенство (особенно отечественных) тест-систем. В связи с этим, нами была предпринята попытка оптимизации диагностики репродуктивно значимых инфекций на основании сопоставления результатов обследования 760 мужчин и 468 женщин, из которых были 353 пары, с разными нарушениями в репродуктивной системе.

На первом этапе был проведен анализ информативности прямых лабораторных тестов в зависимости от давности заражения, то есть от «остроты» инфекции. Нами доказано, что успех их применения зависит не только от аналитической чувствительности и специфичности, но, в первую очередь, от доступности возбудителя для исследования [1, 2]. Возможные варианты расположения возбудителя в разных биотопах репродуктивной системы мужчин в зависимости от хронизации процесса представлены на рис. 1 [3].

Видно, что при остром процессе у мужчин (заражение до 2–3 мес) патогены (хламидии, микоплазмы и трихомонады) чаще располагаются в уретре (варианты 1 и 2) и доступны для исследования. При хронизации инфекции обсе-

мененность уретры патогеном резко снижается или он из данного биотопа исчезает совсем и перемещается в предстательную железу, семенные пузырьки, придатки яичек и яички (варианты расположения 3, 6, 7, 8) [1, 2]. Периодически на фоне обострения хронической инфекции патоген может появляться в уретре (варианты 4 и 5), и тогда он доступен для исследования прямыми тестами (в том числе ПЦР). Этому могут способствовать периодические эякуляции и заброс с помощью спермы патогена в уретру из предстательной железы и органов мошонки. Однако основными факторами, полностью или частично элиминирующими патогены из уретры, могут является бактерицидные компоненты мочи, что и ограничивает применение прямых тестов. Использование секрета для исследования практически не улучшает диагностические возможности, вероятно, из-за скудности в нем клеточного материала. Применение эякулята в качестве биоматериала для определения патогенов прямыми тестами значительно улучшает диагностику данных репродуктивно значимых инфекций. Последний является интегральным продуктом экскреции нескольких биотопов — яичек, семенных пузырьков, предстательной железы, а также желез мочеиспускательного канала и бульбоуретральной [4]. Однако липиды, содержащиеся в большом количестве, нередко уменьшают вероятность получения ДНК-материала для проведения ПЦР.

У женщин также применение прямых методов зависит не только от их аналитической чувствительности и специфичности, но и доступности возбудителя для исследования. Возможные

Сергей Владимирович Ришук
e-mail: s.rishchuk@mail.ru

варианты нахождения возбудителя в разных биотопах репродуктивной системы женщин в зависимости от хронизации процесса представлены на рис. 2 и 3. Облегчает ситуацию то, что микоплазмы (уреаплазмы) и трихомонады даже при хронизации инфекции часто находятся в вагине и эндоцервиксе (варианты 3 и 4) и поэтому достаточно хорошо определяются прямыми методами, из которых предпочтительнее ПЦР (при хламидийной и микоуреаплазменной инфекции) и исследование культуры клеток (при трихомонадной и микоуреаплазменной инфекции). При трихомонадной инфекции (по нашим данным) при постановке на отечественных тест-системах результаты ПЦР не коррелируют ни с одной клинической ситуацией, и поэтому необходимо отдавать предпочтение только исследованию культуры клеток или проводить исследование на импортных системах. Остальные прямые методы по чувствительности и специфичности существенно уступают выше указанным, и поэтому для подтверждения диагноза данных заболеваний их применение нецелесообразно.

Прямые лабораторные тесты для идентификации *Ch. trachomatis* у женщин применимы только при нахождении патогена в шейке матки — это первичный биотоп при инфицировании половых путей, к эпителию которого тропный возбудитель. На рис. 3 — это варианты 1, 2 и 3 обсемененности хламидиями биотопов, которые чаще встречаются при свежем инфицировании половых путей (острый процесс). В этом случае предпочтение отдается молекулярно-генетическим амплификационным методам. Однако на практике эти варианты встречаются достаточно редко.

При хронизации инфекции местонахождение хламидий в биотопах чаще бывает в виде

Вариант	Биотопы				Острота процесса
	уретра	предстательная железа	семенные пузырьки	придатки яичек и яички	
1					Чаше острый
2					Острый и хронический
3					Чаше хронический
4					Чаше хронический
5					Чаше хронический
6					Чаше хронический
7					Чаше хронический
8					Чаше хронический

Рис. 1. Варианты обсемененности патогеном разных биотопов репродуктивной системы у мужчин

Вариант	Биотопы				Острота процесса
	вагина	шейка матки	полость матки	придатки матки	
1					Чаше острый
2					Чаше острый
3					Чаше хронический
4					Чаше хронический
5					Хронический
6					Хронический
7					Хронический

Рис. 2. Варианты обсемененности микоплазмами и трихомонадами разных биотопов репродуктивной системы у женщин

Вариант	Биотопы			Острота процесса
	шейка матки	полость матки	маточные трубы	
1				Чаше острый
2				Острый и хронический
3				Острый и хронический
4				Чаше хронический
5				Чаше хронический

Рис. 3. Варианты обсемененности хламидиями разных биотопов репродуктивной системы у женщин

вариантов 4 и 5, когда любые прямые тесты неэффективны из-за недоступности патогена. Сложность его получения в исследуемом материале при хронических осложненных формах связана с его восходящей и экстрагенитальной локализацией [5]. Это также подтверждено нашими исследованиями и данными других авторов, что свидетельствует, вероятно, о частичной эрадикации возбудителя и ограничении его в очагах фиброза, формирование которых характерно для хламидийной инфекции [6–9]. Имеющиеся наблюдения говорят о том, что возбудитель, даже без лечения, может при хронизации инфекции периодами не идентифицироваться в

половых путях с помощью ПЦР. Однако указанный феномен не является свидетельством самоэрадикации возбудителя из организма хозяина [10, 11]. Так, молекулярно-биологическими методами можно обнаружить ДНК хламидий в маточных трубах, при этом достаточно часто при анализе мазков из уретры и цервикального канала в ПЦР получать отрицательные результаты.

Таким образом, при свежем заражении и формировании свежих (острых) воспалительных очагов выявляемость патогена прямыми тестами намного выше, чем при хронизации инфекции.

Однако имеются особенности применения прямых тестов при хламидийной инфекции. Даже при немногочисленных случаях нахождения патогена при хронизации хламидийной инфекции в цервикальном канале (варианты 2 и 3, см. рис. 3) имеются сложности его идентификации из-за формирования внутриклеточных персистентных (абerrантных) форм — как проявления адаптации к неблагоприятным условиям существования с макроорганизмом при инфекционном процессе [12–15]. В этом случае из прямых методов прямая и непрямая иммунофлюоресценция не применимы особенно для диагностики персистирующей инфекции, так как основаны на обнаружении светящихся комплексов антигенов возбудителя — основного белка наружной мембраны (МOMP — main outer membrane protein) и липополисахарида, находящихся на поверхности элементарных телец хламидий, расположенных внеклеточно. При персистенции блокирована продукция МOMP и липополисахарида, патоген находится внутриклеточно, а элементарные тельца выявляют лишь в 8,2 % случаев [16]. Метод культуры клеток также малоэффективный, так как в одном пассаже в культуре клеток хламидий при персистирующей инфекции, как правило, не выделяются вследствие неинфекционности и непродуктивности абerrантных включений [17–19]. Только при многократных пересевах, в результате которых снимается влияние факторов персистенции, может наступить реверсия микроорганизмов с образованием типичных элементарных и ретикулярных телец.

В последние годы большое внимание уделяется определению белка теплового шока хламидии hsp60 — heat shock protein 60 кДа (Chsp60), а также специфических к нему антител. Однако доказана его 50 % гомология с таким же белком человека — hsp60, кото-

рый является мембранным белком стрессового клеточного ответа и синтезируется в ответ на разные физические, химические и физиологические воздействия. У человека в норме он входит в состав митохондрий и отвечает за сборку, транспорт и регуляцию АТФ-азной активности. Экспрессировать hsp60 способны также все бактерии и другие клетки в процессе своего нормального функционирования. Поэтому определение Chsp60 малоспецифично.

Самым перспективным методом детекции абerrантных (некультивируемых) форм бактерий (в том числе хламидий) в последнее время стал молекулярно-генетический на основе ПЦР (real-time ПЦР) [20–22]. Он позволяет выявлять уникальную для искомого микроорганизма нуклеотидную последовательность, присутствующую в исследуемом образце в минимальном количестве и не подающуюся обнаружению другими методами. При использовании ПЦР можно многократно (в 10^6 – 10^8 раз) размножить или амплифицировать эту последовательность. Методический подход на основе ПЦР дает возможность обойти основную трудность, связанную с тестированием находящихся в некультивируемом состоянии бактерий, так как их размножение можно заменить амплификацией видоспецифичного для данной бактерии фрагмента ДНК.

Однако часть исследователей считают не вполне правомочным использование метода классической ПЦР для выявления некультивируемых форм бактерий из-за возможности индикации не только жизнеспособных некультивируемых клеток, но и мертвых, содержащих генетический материал. Методом, исключаящим этот недостаток, является сочетание ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Маркером присутствия и жизнеспособности бактерий в этом случае служит короткоживущая специфическая молекула и-РНК заведомо экспрессирующегося в некультивируемых формах известного исследователю гена. По наличию в полученном из образца препарате суммарной РНК и-РНК изучаемого гена можно судить о его активности, а следовательно, о жизнеспособности искомым бактерий [23].

Самым современным методом подтверждения абerrантных форм хламидий является электронная микроскопия и комплексная оценка транскрипции маркеров всех стадий: а) отсутствие гена еио-маркера стадии преобразования элементарных телец в ретикулярные; б) отсутствие генов Ftsk, сигма-факторов 28 и 66, YgeD-

Таблица 1

Варианты выявления ДНК-материала хламидий и микоплазм в уретре и эякуляте у мужчин

Уретра	Эякулят	<i>Ch. trachomatis</i>		<i>M. hominis</i>		<i>M. genitalium</i>		<i>Ureaplasma spp.</i>	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
+	+	5	1,47	14	4,28	2	0,71	56	16,37
+	-	3	0,88	27	8,26	3	1,06	38	11,11
-	+	7	2,06	16	4,89	2	0,71	10	2,92
-	-	324	95,58	270	82,57	275	97,52	238	69,59
Σ		339	100	327	100	282	100	342	100

контролирующих деление клеток хламидий; в) отсутствие генов 60srp, 15srp, crp, hstA, hstB, — отвечающих за появление зрелых инфекционных элементарных телец. Однако эти методы не применимы в лабораториях практического здравоохранения из-за сложности проведения.

Таким образом, метод ПЦР позволяет идентифицировать хламидии в биотопе, доступном для взятия материала, при их нахождении в данном биотопе. Однако доказать aberrantные формы и определить их удельный вес в популяции патогена в данном биотопе на практике на современном этапе не представляется возможным.

Нами также проведено сопоставление определения патогенов в ПЦР в уретре и эякуляте (табл. 1). Видно, что встречались варианты обнаружения ДНК-материала хламидий и микоплазм только в эякуляте и только в уретре [4].

Наличие случаев несовпадения положительных результатов в уретре и эякуляте предполагает взятие материала для постановки ПЦР-теста в процессе диагностического поиска из этих биотопов в разные эппендорфы. Возможно, происходит ингибирование ПЦР в эякуляте липидами или еще окончательно не установленными его компонентами.

Нами было также проведено сопоставление выявления ДНК-материала микоплазм в уретре и эякуляте у мужчин с результатами посева эякулята на жидкие питательные среды (табл. 2).

Соскобный материал из уретры и эякулят внесли в эппендорфы для ПЦР и пробирки с жидкой средой для исследования культуры клеток.

Наличие вариантов с обнаружением патогенов только в ПЦР или только в посеве предполагает обязательное применение обоих тестов в диагностических блоках у мужчин. Можно предполагать, что положительный результат только в ПЦР определяется низким качеством жидких питательных сред и/или незначительной обсемененностью биопроб патогеном, а также большей чувствительностью ПЦР по сравнению с методом культуры клеток. Положительный результат только в посеве может быть результатом ингибирования ПЦР компонентами эякулята при достаточной обсемененности половых путей микоплазмами. Однако вызывает сомнение критерий оценки роста *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* (особенно на отечественных питательных средах) — по изменению цвета индикатора на изменение pH среды. Последний может меняться не только при накоплении микоплазм, но и других микроорганизмов из-за отсутствия эффективных селективных добавок, что, в свою очередь, может приводить к ложноположительным результатам. Это предполагает введение других, более объективных критериев оценки указанного культурального теста или повышения селективности питательных сред.

Также было проведено сопоставление световой микроскопии окрашенных мазков, посева

Таблица 2

Сопоставление результатов определения урогенитальных микоплазм в ПЦР и культуральном тесте у мужчин

Обнаружение в ПЦР	Обнаружение в посеве	<i>M. hominis</i>		<i>Ureaplasma spp.</i>	
		абс. число	%	абс. число	%
+	+	0	0	7	8,14
+	-	3	3,49	10	11,63
-	+	12	13,95	5	5,81
-	-	71	82,56	64	74,42
Σ		86	100	86	100

Таблица 3

Эффективность микроскопического метода и метода культуры клеток при диагностике хронической урогенитальной трихомонадной инфекции у мужчин [26]

Метод	Выявление трихомонад, %		
	только в уретре	только в эякуляте	в уретре и эякуляте
Микроскопия окрашенного мазка	30,0±6,5	4,0±2,8	8,0±3,9
Посев материала на питательную среду (метод культуры клеток)	26,0±6,3	18,0±5,5	56,0±7,1

на жидкие питательные среды и ПЦР при трихомониазе у мужчин. Доказана намного большая эффективность посева по сравнению с микроскопией (в том числе нативной) и, особенно, с другими прямыми методами в установлении диагноза трихомониаза [24]. По нашим данным и по данным ученых Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (Оренбург), эффективность посевов намного выше при добавлении в питательную среду эякулята [25, 26]. При этом для культивирования трихомонад использовали жидкие питательные среды производства HiMedia Laboratories Pvt. Ltd (Индия) и НПО «Питательные среды» (Россия). В табл. 3 представлена сравнительная характеристика эффективности микроскопии и метода культуры клеток при хроническом урогенитальном трихомониазе у 50 мужчин репродуктивного возраста.

Обращает внимание, что посев материала в питательную среду позволяет определить трихомонады в отделяемом уретры в 1,9 раза, а в эякуляте — в 6,2 раза чаще, чем при использовании световой микроскопии окрашенных мазков. Причем во всех случаях, когда в мазках при микроскопии обнаруживали трихомонады, метод культуры клеток также давал положительные результаты. С другой стороны, при отсутствии трихомонад в посевах отделяемого из уретры или эякулята результаты микроскопии мазков также были отрицательными.

Безусловным достоинством метода культуры клеток в диагностике хронического трихомониаза у подростков и мужчин является его более высокая эффективность при выявлении *T. vaginalis* не столько в уретре, сколько в эякуляте, что важно для определения вовлечения простатовезикулярного комплекса в патологический процесс. Однако наличие случаев определения трихомонад методом культуры клеток только в уретре (26 %) и только в эякуляте (18 %) предполагает взятие в одну среду скопленного материала из уретры и эякулята.

Необходимо помнить, что эффективность данного метода существенно зависит от качества используемых питательных сред для выращивания трихомонад, наличия в исследуемом материале достаточного количества патогенов, которое, в свою очередь, зависит от соблюдения правил забора, хранения и посева материала, от особенности течения (остроты) инфекционного процесса, иммунной реактивности макроорганизма, проводимой терапии, а также от использования исследования культуры клеток эякулята.

Аналогичная закономерность сохраняется при сопоставлении метода культуры клеток и микроскопии у мужчин и женщин по данным наших исследований (табл. 4).

Обращают внимание случаи с положительной микроскопией и отрицательным тестом культуры клеток. На наш взгляд, это может

Таблица 4

Подтверждение трихомонадной инфекции у женщин и мужчин (сравнение методов)

Мужчины, n=198		Абс. число	%	Женщины, n=231		Абс. число	%
мазок	посев			мазок	посев		
+	+	2	1,01	+	+	4	1,73
+	-	3	1,52	+	-	9	3,90
-	+	70	35,35	-	+	41	17,75
-	-	123	62,12	-	-	177	76,62
Σ		198	100	Σ		231	100

Примечание. У мужчин суммарно учитывали результаты микроскопии соскоба из уретры и секрета предстательной железы; у женщин суммарно учитывали результаты микроскопии соскоба из цервикального канала и вагины

быть свидетельством некультивируемости или низкой культивируемости некоторых форм трихомонад, особенно в процессе хронизации и предшествующей антипротозойной терапии (их превращение в нетипичные формы). Многочисленные случаи положительного результата посева и отрицательной микроскопии (особенно у мужчин) — свидетельство сложности микроскопической идентификации нетипичных форм трихомонад в процессе хронизации инфекции (идентичность трихомонад и ядер полуразрушенных клеток мужской уретры, ядер базальных и парабазальных клеток вагины, обилие сопутствующей анаэробной микрофлоры в вагине). Хорошей альтернативой фиксированному окрашенному мазку может быть нативная микроскопия утреннего осадка мочи у мужчин и эндоцервикальной слизи у женщин (специфичность — около 100 %). Однако в процессе хронизации инфекции и ее лечения возможно появление безжгутиковых форм трихомонад, которые достаточно сложно определяются в данном лабораторном тесте. При этом обязательным является незамедлительность нативной микроскопии после взятия материала (до 10 мин), что предполагает совмещение лабораторной базы с местом врачебного приема [27].

При определении трихомонад с использованием *real-time* ПЦР в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва) положительные тесты получены только у 2 мужчин (4,4 %) из 45 по соскобу из уретры и у 2 (3,8 %) из 53 — по эякуляту. При использовании теста культуры клеток (жидкая питательная среда HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия) положительные высевы из уретры и эякулята имели место в 208 (33 %) из 630 случаев. У женщин в *real-time* ПЦР положительные тесты отсутствовали в 36 определениях. При этом в культуральном тесте трихомонады определили у 51 (19,5 %) из 262. При сопоставлении лабораторного и клинического материала отсутствовала какая-либо корреляция между данными ПЦР, серологическими показателями и клинической проблематикой при трихомонадной инфекции. Однако, согласно рекомендациям ВОЗ 2013 г. [27], чувствительность и специфичность метода культуры клеток (соответственно, 75–96 % и около 100 %) сопоставимы с указанными показателями ПЦР (соответственно, 95–100 % и 95–100 %). Вероятно, имеет место низкое качество праймеров для определения трихомонад в тест-системах отечественного производства. Согласно данным

рекомендациям, косвенные (серологические) тесты имеют низкую чувствительность и специфичность и не должны использоваться для диагностики трихомонадной инфекции, что, в свою очередь, согласуется с результатами наших исследований.

Очень важным и противоречивым является вопрос о целесообразности количественных тестов при репродуктивно значимых инфекциях [4, 25]. Количественная оценка патогенов возможна в двух вариантах постановки прямых тестов: а) в посевах на плотных и жидких питательных средах (микоплазм); б) с помощью *real-time* ПЦР (микоплазм и хламидий). Положительным моментом является решение вопроса о причинно-следственных связях между формированием воспалительного очага и обсемененностью патогеном данного биотопа, где сформирован очаг. Однако имеются некоторые факторы, которые ограничивают применение этого критерия или приводят к его абсурдности. Во-первых, если говорить о взятии материала из слизистой оболочки, то на сегодня отсутствует стандартизация забора материала для любого варианта количественного теста, и перерасчет КОЕ/мл, ЦОЕ/мл или ДНК/мл возможно только на жидкие или полужидкие субстраты (кровь, цереброспинальная жидкость, моча, эякулят и т. д.). Во-вторых, если значимый в плане формирования воспалительного очага уровень обсемененности в КОЕ/мл установлен (например, для микоплазм 10^4), то для хламидий, как облигатного паразита, разговор о КОЕ/мл или ЦОЕ/мл нельзя вести вообще, так как они не растут внеклеточно, не образуют колоний и не меняют цвет среды; а клиническое значение количества ДНК в единице объема материала пока на сегодня не установлено. В-третьих, нельзя оценивать обсемененность патогеном одного биотопа по обсемененности другого — доступного для исследования прямыми количественными тестами (в случае вариантов 2, 4, и 5, см. рис. 1; вариантов 2, 3 и 4, см. рис. 2; вариантов 2 и 3, см. рис. 3); сопоставление оценки обсемененности патогеном биотопа и формирования характерного воспалительного очага информативно только в данном конкретном биотопе, доступном для взятия материала.

При восходящей инфекции при ее хронизации и отсутствии патогена в первичных биотопах (в уретре, вагине и эндоцервиксе) становится крайне необходимым для подтверждения диагноза применение косвенных (преимущенно

ственно, серологических) методов. Однако далеко не при всех репродуктивно значимых инфекциях возможно их успешное использование.

Постановка серологических тестов (*IgM* и *IgG*) при микоплазменной инфекции не информативна из-за их низкой чувствительности и специфичности по сравнению с культуральным исследованием и ПЦР [28]. Серодиагностика микоплазм и уреоплазм весьма затруднительна в связи с существованием большого числа серотипов этих возбудителей, поверхностной фенотипической вариабельностью липополисахаридных комплексов и сложностью производства тест-систем, включающих стандартные антисыворотки [29–31]. Кроме того, гуморальные антитела к *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* могут присутствовать у клинически здоровых лиц, а инфицирование не всегда сопровождается повышением уровня специфических антител. Однако для подтверждения острой микоплазменной инфекции в комплексе с другими лабораторными тестами можно определять увеличение титра антител класса *M* (диагностического четырехкратного увеличения) в парных сыворотках, взятых с разницей в 7–10 дней. При хронической инфекции также возможно определение титров *IgG* и *IgM* в сыворотке крови. Нередко продукция последних продолжается в течение многих месяцев после инвазии возбудителя и не может указывать на недавнее инфицирование, за исключением нарастания их титра в парных сыворотках [32].

При хламидийной инфекции (по аналогии с сифилисом) возможно довольно успешное применение косвенных тестов. При отсутствии хламидий в эндоцервиксе у женщин (варианты 4 и 5 обсемененности биотопов, см. рис. 3), а также в уретре у мужчин (варианты 3, 6, 7 и 8 обсемененности биотопов, см. рис. 1), то есть в случае восходящей инфекции и их нахождении в клетках моноцитарно-макрофагальной системы, единственным способом подтверждения ин-

фекции является группа косвенных методов, определяющих разные варианты адаптивного иммунного ответа [27].

Разновидность адаптивного иммунного ответа при хламидийной инфекции будет зависеть от локализации патогена: при внеклеточном его расположении (элементарные тельца) — гуморальный (*Th2*-клетки, *B*-клетки, антитела), при внутриклеточном гранулярном расположении (ретикулярные и aberrантные тельца) — клеточно-воспалительный (*Th1*-клетки, цитокины, макрофаги). Возможно и внутриклеточное цитозольное расположение. Тогда формируется клеточно-цитотоксический иммунный ответ (цитотоксические *T*-лимфоциты) [33, 34]. В практическом здравоохранении из косвенных методов используют, преимущественно, определение специфических антител (*IgM* — при свежем заражении, *IgG* и *IgA* — при хронизации) в сыворотке крови и секреторных *IgA* (*sIgA*) — в биожидкостях (эякуляте и эндоцервикальной слизи).

Однако доказана низкая чувствительность отечественных тест-систем, основанных на пероксидазной реакции (примером может быть «Вектор-Бест», Новосибирск), по сравнению с зарубежными тест-системами с использованием фосфатазно-щелочной конъюгаты (пример «ИммуноКомб», Orogenics-Биоград) для определения специфических *IgG* и *IgA* в сыворотке крови и других биоматериалах. В связи с этим, заслуживает внимания сопоставление результативности исследования на хламидиоз сыворотки крови на тест-системах «Orogenics» (Франция-Израиль) и на тест-системах «Вектор-Бест» (Новосибирск), а также соскобного материала в ПЦР. Обращает внимание отсутствие подтверждения положительных результатов по *IgG* и *IgA* к хламидиям, полученных на тест-системах «ИммуноКомб» (Orogenics-Биоград), с результатами определения данных специфических иммуноглобулинов на тест-системах

Таблица 5

Сравнение результатов серологических тестов (*IgG* и *IgA*) по хламидиозу на тест-системах с использованием фосфатазно-щелочной конъюгаты и пероксидазной конъюгаты у мужчин

Фосфатазно-щелочная конъюгата	Пероксидазная конъюгата	<i>IgG</i> к <i>Ch. trachomatis</i>		<i>IgA</i> к <i>Ch. trachomatis</i>	
		абс. число	%	абс. число	%
+	+	20	14,29	3	2,14
+	–	39	27,86	59	42,14
–	–	0	0	1	0,71
–	–	81	57,86	77	55,00
Σ		140	100	140	100

Таблица 6

Сравнение результатов серологических тестов (IgG и IgA) по хламидиозу на тест-системах с использованием фосфатазно-щелочной конъюгаты и пероксидазной конъюгаты у женщин

Фосфатазно-щелочная конъюгата	Пероксидазная конъюгата	IgG к <i>Ch. trachomatis</i>		IgA к <i>Ch. trachomatis</i>	
		абс. число	%	абс. число	%
+	+	15	20,55	4	5,56
+	—	23	31,51	29	40,28
—	+	1	1,37	0	0
—	—	34	46,58	39	54,17
Σ		73	100	72	100

«Вектор-Бест» (Новосибирск) у мужчин и женщин (табл. 5 и 6): у мужчин — несовпадение по IgG в 28 % случаев, по IgA — в 42 %, у женщин — несовпадение по IgG в 32 %, по IgA — в 40 % [35]. При этом обнаружение возбудителя в real-time ПЦР у данного контингента больных имело место у женщин в 3,7 % случаев, у мужчин — в 4,4 % и не коррелировало ни с одной клинической ситуацией.

В то же время, нами получены достоверные корреляции положительных серологических тестов на зарубежных тест-системах с использованием фосфатазно-щелочной конъюгаты с клиническими проблемами у женщин и мужчин [36, 37]. У женщин сочетание IgG к *C. trachomatis* и IgA к *C. trachomatis* чаще всего встречается при спаечных процессах в малом тазу, бактериальном вагинозе, а также при хронических воспалительных процессах в органах мочевыделительной системы. Установлена связь между неудачным ЭКО и наличием изолированных IgA к *C. trachomatis* в сыворотке без IgA в эякуляте у мужчин. Отягощенный акушерский и гинекологический анамнез у женщин коррелирует с сочетанием IgA к *C. trachomatis* в сыворотке и IgA к *C. trachomatis* в эякуляте у мужчин — их половых партнеров. Этот феномен можно объяснить особенностями патогена и иммунных реакций у партнеров на данный возбудитель, а также неблагоприятным сочетанием IgA к *C. trachomatis* в сыворотке и IgA к *C. trachomatis* в эякуляте у мужчин в плане возникновения данного вида осложнений у женщин — их половых партнеров. Наиболее частым у мужчин при патоспермии является обнаружение IgA к *C. trachomatis* в сыворотке и IgA к *C. trachomatis* в эякуляте.

Таким образом, при хронизации хламидийной инфекции обнаружение возбудителя в ПЦР у женщин и мужчин имеет место в редких случаях и не коррелирует ни с одной клинической ситуацией. Также определение специфических

противохламидийных иммуноглобулинов в сыворотке крови на тест-системах с использованием конъюгаты с пероксидазой хрена (на примере «Вектор-Бест», Россия) у женщин и мужчин также не коррелирует ни с одной клинической ситуацией [36, 37]. Получены четкие корреляции между положительными серологическими тестами на тест-системах с использованием фосфатазно-щелочной конъюгаты и клинической проблематикой.

Связь бесплодия и других клинических проблем с наличием антихламидийных антител была подтверждена работами многих зарубежных авторов [38–40].

Однако наличие aberrантных форм серологически доказать не представляется возможным, так как антитела к Chsp60, как и определение самого белка, малоспецифично. Хотя вследствие почти 50 % гомологии с таким же белком человека, он индуцирует образование специфических антител и состояние гиперчувствительности замедленного типа [41, 42]. Доказано, что антитела класса IgA к hsp60 хламидии доминируют у женщин с первичным бесплодием и у женщин с повторяющимися спонтанными абортами [43]. Подтверждена транскрипция генов hsp60 хламидиями, локализованными в синовиальной оболочке при реактивных артритах [44].

С учетом Рекомендаций ВОЗ 2013 г. [27] и результатов собственных исследований, сформированы диагностические комплексы, наиболее оптимальные для лабораторного подтверждения репродуктивно значимых инфекций.

Практические рекомендации по обследованию половых партнеров на репродуктивно значимые инфекции
На хламидийную инфекцию (*Chlamydia trachomatis*)

У мужчин:

1. Серологическое исследование сыворотки крови на тест-системах с использованием фосфатазно-щелочной конъюгаты (доступные

в России «ImmunoComb Chlamydia Bivalent IgG» и «ImmunoComb Chlamydia trachomatis Monovalent IgA»). Для определения специфических противохламидийных *IgA* можно также использовать немоновалент — «ImmunoComb Chlamydia trachomatis IgA».

2. Исследование *IgA* к хламидиям в эякуляте с использованием фосфатазно-щелочной конъюгаты (доступные в России «ImmunoComb Chlamydia trachomatis Monovalent IgA» или немоновалент — «ImmunoComb Chlamydia trachomatis IgA»).

3. Исследование соскобного материала из уретры и **отдельно** эякулята в ПЦР (предпочтительно использовать real-time ПЦР в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва). Забор материала из уретры и эякулята рекомендуется производить на фоне воздержания от мочеиспускания в течение 3–4 ч. Соскоб из уретры осуществлять в **отдельный** эппендорф с буфером предпочтительно сразу после эякуляции.

У женщин:

1. Серологическое исследование сыворотки крови на тест-системах с использованием фосфатазно-щелочной конъюгаты (доступные в России «ImmunoComb Chlamydia Bivalent IgG» и «ImmunoComb Chlamydia trachomatis Monovalent IgA»). Для определения специфических противохламидийных *IgA* можно также использовать немоновалент — «ImmunoComb Chlamydia trachomatis IgA».

2. Исследование *IgA* к хламидиям в эндоцервикальной слизи с использованием фосфатазно-щелочной конъюгаты (доступные в России «ImmunoComb Chlamydia trachomatis Monovalent IgA» или немоновалент — «ImmunoComb Chlamydia trachomatis IgA»).

3. Исследование соскобного материала из эндоцервикса и вагины в ПЦР (материал можно смешать в **одном** эппендорфе). Предпочтительно использовать real-time ПЦР в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва).

На микоплазменную инфекцию (Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum)

У мужчин:

1. Исследование соскобного материала из уретры и **отдельно** эякулята в ПЦР (забор в разные эппендорфы). Предпочтительно использовать real-time ПЦР в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ

Роспотребнадзора (Москва). Забор материала из уретры и эякулята рекомендуется производить на фоне воздержания от мочеиспускания в течение 3–4 ч. Соскоб из уретры осуществлять в **отдельный** эппендорф с буфером предпочтительно сразу после эякуляции.

2. Исследование соскобного материала из уретры и эякулята в посеве на жидкую питательную среду. Возможно **смешивание** материала из уретры и эякулята в отдельной среде для *Mycoplasma hominis* и в отдельной — для *Ureaplasma spp.* Предпочтительны европейские системы (например, «Mycoplasma duo» Sanofi diagnostics Pasteur или «BioMerieux», Франция). После доработки критериев оценки теста возможно использование отечественных систем.

У женщин:

1. Исследование соскобного материала из эндоцервикса и вагины в ПЦР (возможно смешивание материала в **одном** эппендорфе). Предпочтительно использовать real-time ПЦР в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва).

2. Исследование соскобного материала из эндоцервикса и вагины в посеве на жидкую питательную среду. Возможно **смешивание** материала из эндоцервикса и вагины в отдельной среде для *Mycoplasma hominis* и в отдельной — для *Ureaplasma spp.* Предпочтительны европейские системы (например, «Mycoplasma duo» Sanofi diagnostics Pasteur или «BioMerieux», Франция). После доработки критериев оценки теста возможно использование отечественных систем.

На микоплазменную инфекцию (Mycoplasma genitalium)

У мужчин:

Исследование соскобного материала из уретры и **отдельно** эякулята в ПЦР (забор в разные эппендорфы). Предпочтительно использовать real-time ПЦР в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва). Забор материала из уретры и эякулята рекомендуется производить на фоне воздержания от мочеиспускания в течение 3–4 ч. Соскоб из уретры осуществлять в **отдельный** эппендорф с буфером предпочтительно сразу после эякуляции.

У женщин:

Исследование соскобного материала из эндоцервикса и вагины в ПЦР (возможно **смешивание** материала в одном эппендорфе). Предпочтительно использовать real-time ПЦР

в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва).

На трихомонадную инфекцию (Trichomonas vaginalis)

У мужчин:

1. Световая микроскопия фиксированного соскобного материала из уретры.

2. Нативная микроскопия отделяемого из уретры и эякулята (светлополюсная или темнопольная) — способ раздавленной капли*.

Или (предпочтительно)

Нативная микроскопия утреннего осадка свежей мочи (светлополюсная или темнопольная) — способ раздавленной капли*.

3. Посев соскобного материала из уретры и эякулята (**в одну пробирку**) на жидкую питательную среду (предпочтительно импортная — например, «HiMedia Laboratories Pvt. Limited», Индия). **Инкубация при 36°C — до 5–7 сут!**

Или (хуже)

Посев культуры клеток утреннего осадка свежей мочи на жидкую питательную среду (предпочтительно импортная — например, «HiMedia Laboratories Pvt. Limited», Индия). **Инкубация при 36°C — до 5–7 сут!**

4. Допустимо применение ПЦР на тест-системах *исключительно зарубежного производства* для исследования соскоба из уретры и эякулята в отдельных пробах.

У женщин:

1. Световая микроскопия фиксированного соскобного материала из эндоцервикса и вагины.

2. Нативная микроскопия отделяемого из эндоцервикса и вагины (светлополюсная или темнопольная) — способ раздавленной капли*.

3. Посев соскобного материала из эндоцервикса и вагины (**в одну пробирку**) на жидкую питательную среду (предпочтительно импортная — например, «HiMedia Laboratories Pvt. Limited», Индия). **Инкубация при 36°C — до 5–7 сут!**

4. Допустимо применение ПЦР на тест-системах *исключительно зарубежного производства* для исследования соскобов из эндоцервикса и вагины в одной пробе.

На нейссерриальную инфекцию (Neisseria gonorrhoeae)

У мужчин:

1. Световая микроскопия фиксированного соскобного материала из уретры.

2. Исследование соскобного материала из уретры и **отдельно** эякулята в ПЦР (забор в разные эппендорфы). Предпочтительно использовать real-time ПЦР в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва). Забор материала из уретры и эякулята рекомендуется производить на фоне воздержания от мочеиспускания в течение 3–4 ч. Соскоб из уретры осуществлять в **отдельный** эппендорф с буфером предпочтительно сразу после эякуляции.

У женщин:

1. Световая микроскопия фиксированного соскобного материала из эндоцервикса и вагины.

2. Исследование соскобного материала из эндоцервикса и вагины в ПЦР (возможно **смешивание** материала в одном эппендорфе). Предпочтительно использовать real-time PCR в качественной постановке производства «АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва).

Подтверждающими инфекцию тестами у женщин и мужчин должны быть следующие: 1) при микоплазменной инфекции — положительная ПЦР или real-time ПЦР и/или положительный результат посева (для *M. hominis*, *Ureaplasma species*); 2) при нейссерриальной инфекции — положительная ПЦР или real-time ПЦР; 3) при трихомонадной инфекции — положительный результат нативной микроскопии и/или посева и/или ПЦР; 4) при хламидийной инфекции — сочетание тестов, указанных в табл. 7 [1, 2, 45].

Таблица 7

Критерии лабораторного подтверждения диагноза хронической урогенитальной хламидийной инфекции у женщин и мужчин

Вариант	Косвенные тесты			Прямой тест ПЦР или real-time ПЦР
	серологические		sIgA (эякулят, эндоцервикальная слизь)	
	IgG	IgA		
1	+/-	+	-	-
2	+/-	+	-	+
3	+/-	+	+	-
4	+/-	+	+	+
5	+/-	-	+	-
6	+/-	-	+	+
7	+/-	-	-	+

* При положительном результате другие прямые тесты можно не проводить, так как нативная микроскопия обладает почти 100% специфичностью [27]. При отрицательном нативном тесте — обязательное исследование в ПЦР и культуры клеток (оптимальный вариант); у женщин допускается применение одного из указанных тестов. У мужчин при отрицательной ПЦР — обязательное исследование культуры клеток эякулята.

Таблица 8

Диагностика репродуктивно значимых половых инфекций с учетом оптимизации (на примере 353 пар)

Оптимизация	Количество случаев, %							
	<i>Ch. trachomatis</i>		<i>M. hominis, M. genitalium</i>		<i>Ureaplasma species</i>		<i>T. vaginalis</i>	
	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.
До оптимизации	4,3	1,8	13,1	0,8	29,3	8,5	6,2	3,1
После оптимизации	48,5	50,9	17,3	11,0	50,3	24,9	26,2	39,9
<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	—	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

На следующем этапе представлена результативность применения данных оптимизированных лабораторных комплексов в сопоставлении с общепринятыми традиционными тестами, которые включали: световую микроскопию соскобов из цервикального канала и вагины — у женщин, соскобов из уретры и секрета предстательной железы — у мужчин; определение ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis* методом ПЦР («АмплиСенс» ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) [46]. В рекомендованный МЗ РФ комплекс входило также определение специфических противохламидийных *IgG* и *IgA* в сыворотке крови на тест-системах ИФА производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) с использованием пероксидазной реакции.

В табл. 8 представлена выявляемость репродуктивно значимых инфекций у мужчин и женщин с использованием традиционных подходов (до оптимизации) и после применения предложенного диагностического комплекса.

Используя оптимизированные диагностические комплексы, был проведен анализ частоты подтверждения репродуктивно значимых инфекций (хламидийной, микоплазменной и трихомо-

надной) в парах (табл. 9). Обращает внимание достаточно большое количество пар с доказанной инфекцией только у одного из партнеров.

В дальнейшем была изучена динамика клинико-лабораторных показателей по хламидийной (у 10 пар) и микоплазменной (у 14 пар) инфекциям при лечении только одного партнера (чаще женщины) с подтвержденным диагнозом. Контрольную группу составили пары с доказанной инфекцией у одного партнера (у 13 пар — с хламидийной и у 16 пар — с микоплазменной), у которых лечение проводили обоим представителям пары.

Динамическое наблюдение в течение 28 нед половой жизни пар, из которых 16 нед — с применением презерватива и в последующие 12 нед — без него, показало в 100 % случаев неудачное лечение (реинфекцию у излеченных женщин от мужчин с отрицательными тестами) в парах с лечением одного партнера и отсутствие случаев реинфекции в парах с лечением обоих партнеров [1, 2].

Таким образом, половую пару необходимо рассматривать как единое целое или единую инфекционную систему: при подтверждении инфекции у одного партнера имеет место обязательное инфицирование другого (при половой жизни без презерватива). Нами было получе-

Выявляемость инфекций у половых пар, *n*=353

Таблица 9

Положительные тесты у партнеров	Половые инфекции							
	<i>Ch. trachomatis</i>		<i>M. hominis, M. genitalium</i>		<i>Ureaplasma species</i>		<i>T. vaginalis</i>	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
У обоих	96	28,24	6	3,47	44	22,80	21	11,48
Только у женщин	69	20,29	24	13,87	53	27,46	27	14,75
Только у мужчин	77	22,65	13	7,51	4	2,07	52	28,42
Отсутствие у обоих	98	28,82	130	75,14	92	47,67	83	45,36
Σ	340	100	173	100	193	100	183	100

но клинко-лабораторное подтверждение правомочности постановки диагноза «по контакту» и назначения лечения обоим партнерам при их половой жизни без барьерных методов защиты.

На рис. 4 представлена результативность применения оптимизированного комплекса по сравнению с исходным, а также повышение эффективности определения инфекций в парах с использованием положительных тестов у одного из половых партнеров (установление диагноза «по контакту»).

Обращает внимание существенное увеличение выявляемости половых репродуктивно значимых инфекций в результате оптимизации, что свидетельствует о «скрытой» эпидемии указанных инфекций в группе населения репродуктивного возраста из-за низкой эффективности традиционных диагностических подходов.

Выводы

Информативность тех или иных лабораторных тестов при подтверждении инфекции не одинакова при разных СТЗ и зависит от особенностей патогена, выраженности иммунных реакций, давности инфекционного процесса, а также качества используемых тест-систем.

Половую пару необходимо рассматривать как единое целое или единую инфекционную

систему: при подтверждении инфекции у одного партнера имеет место обязательное инфицирование другого (при половой жизни без презерватива).

Применение оптимизированного лабораторного комплекса существенно повысило выявляемость репродуктивно значимых инфекций. Однако большое количество случаев установления диагноза «по контакту» требует его дальнейшего совершенствования.



Рис. 4. Повышение эффективности установления диагноза СТЗ у мужчин (а) и женщин (б) с учетом результатов исследования полового партнера, %

Литература

1. Рицук С. В., Костючек Д. Ф. Половые пары и половые инфекции. СПб.: Мед. пресса, 2005.
2. Рицук С. В. Клинико-лабораторные аспекты хронических воспалительных заболеваний и дисбиозов у половых партнеров: Дис. докт. мед. наук. СПб., 2006.
3. Рицук С. В., Мирский В. Е. Диагностические подходы при урогенитальной микоплазменной инфекции // Terra Medica. 2013. № 1. С. 4–12.
4. Рицук С. В., Мирский В. Е., Афонина И. Е. Проблемы диагностики урогенитальной микоплазменной инфекции // Бюл. Оренбург. науч. центра УрО РАН. 2013. № 1. <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-1>.
5. Пашко Ю. П. Гематогенный путь распространения *C. trachomatis* у пациентов с урогенитальным хламидиозом: Дис. канд. мед. наук. М., 2010.

6. Lucisano A., Morandotti G., Marana R. et al. Chlamydial genital infections and laparoscopic findings in infertile women // *Europ. J. Epidem.* 1992. Vol. 8. № 5. P. 645–649.
7. Arena B., Casares M., Valentine B. H. et al. Evaluation of laparoscopy and endocervical swab in the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection of the female genital tract // *Arch. Gynec. Obstet.* 1993. Vol. 253. № 1. P. 5–7.
8. Dieterle S., Mesroglu M., Triebler B. et al. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Tubenverschlüssen bei chronischer Salpingitis und urogenitalen Chlamydieninfektionen? [Is there a correlation between tubal occlusions in chronic salpingitis and urogenital chlamydia infections?]. // *Geburtsh. Frauenheilk.* 1994. Vol. 54. № 8. P. 455–459.
9. Meijer C. J. *Chlamydia trachomatis* and ectopic pregnancy: retrospective analysis of salpingectomy specimens, endometrial biopsies, and cervical smears // *J. clin. Path.* 1995. Vol. 48. № 9. P. 815–819.
10. Chemesky M., Luinstra K., Sellors J. et al. Serological studies on women with pelvic pain, with or without chlamydial plasmid DNA in endometrial biopsy tissue. *Int. Congr. STD 12 th Meet ISSTD & 14 th Reg Meet IUSTI. Abstr. N.-Y., 1997. P. 104.*
11. Joyner J. L., Douglas J. M., Judson F. N. Persistence of *Chlamydia trachomatis* infection detected by polymerase chain reaction in untreated patients. 13th Meeting of ISSTD : Abstract Guide. Denver, 1999. P. 36.
12. Moulder J. W., Levy N. J., Zeichner S. L. et al. Attachment defect in mouse fibroblasts (L cells) persistently infected with *Chlamydia psittaci* // *Infect. and Immun.* 1981. Vol. 34. № 1. P. 285–291.
13. Орлова О. Е., Бескина С. Р., Житова Е. А. и др. Моделирование персистирующей хламидийной инфекции в культуре клеток. Хламидии (гальпровии) и хламидиозы / Под ред. А. А. Шаткина. М., 1982. С. 17–19.
14. Бухарин О. В., Гинцбург А. Л., Романова Ю. М., Эль-Регистан Г. И. Механизмы выживания бактерий. М.: Медицина, 2005.
15. Рищук С. В. Аберрантные формы хламидий как общебиологическая стратегия выживания вида. Особенности диагностики и лечения // *Terra Medica.* 2013. № 2. С. 9–21.
16. Битти В. Л. Персистенция хламидий: от клеточных культур до патогенеза хламидийной инфекции // *ЗППП.* 1995. № 6. С. 3–18.
17. Брагина Е. Е., Дмитриев Г. А., Кисина В. И. Структурно-функциональные особенности жизненного цикла хламидий in vitro // *Вестн. дерматол. и венерол.* 1995. Т. 6. С. 18–22.
18. Брагина Е. Е., Орлова О. Е., Дмитриев Г. А. Некоторые особенности жизненного цикла хламидий. Атипичные формы существования // *ЗППП.* 1998. № 1. С. 3–9.
19. Koehler L., Nettelbreker E., Hudson A. P. et al. Ultrastructural and molecular analyses of the persistence of *Chlamydia trachomatis* (serovar K) in human monocytes // *Microb. Pathog.* 1997. Vol. 22. P. 133–142.
20. Josephson K. L., Gerba C. P., Pepper I. L. Polymerase chain reaction detection of nonviable bacterial pathogens // *Appl. Environ. Microbiol.* 1993. Vol. 59. P. 3513–3515.
21. Bustin S. A. Absolute quantification of mRNA using real-time reverse transcription polymerase chain reaction assays // *J. molec. Endocr.* 2000. Vol. 25. P. 169–193.
22. Storm M., Gustafsson I., Herrmann B. et al. Real-time PCR for pharmacodynamic studies of *Chlamydia trachomatis* // *J. microbiol. Methods.* 2005. Vol. 61. № 3. P. 361–367.
23. Аляпкина Ю. С., Романова Ю. М., Алексеева Н. В. и др. Разработка количественного варианта ПЦР и применение его для оценки экспрессии генов // *Генетика.* 2000. Т. 36. № 7. С. 994–999.
24. Ohlemeyer C. L., Hornberger L. L., Lynch D. A. et al. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in adolescent females: InPouch TV culture versus wet-mount microscopy // *J. Adolesc. Hlth.* 1998. Vol. 22. P. 205–208.
25. Мирский В. Е., Рищук С. В. Заболевания репродуктивной системы у детей и подростков (андрологические аспекты): Рук. для врачей. СПб.: СпецЛит, 2012.
26. Гриценко В. А., Иванов Ю. Б., Андрейчев В. В. Особенности клинико-микробиологической диагностики хронического урогенитального трихомоноза у мужчин // *Справ. завед. КДЛ.* 2009. № 7. С. 37–45.
27. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus / edited by Magnus Unemo, Ronald Ballard, Catherine Ison [et al]. Printed by the Document Production Services, Geneva, Switzerland, 2013. P. 228.
28. Levy R., Layani-Milon M. P., Giscard D'Estaing S. et al. Screening for *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to in vitro fertilization // *Int. J. Androl.* 1999. Vol. 22. № 2. P. 113–118.
29. Прозоровский С. В., Раковская И. В., Вульфович Ю. В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина, 1995. С. 288.
30. Раковская И. В., Вульфович Ю. В. Микоплазменные инфекции урогенитального тракта. М.: Ассоциация САНАМ, 1995.
31. Citti C., Rosengarten R. Mycoplasma genetic variation and its implication for pathogenesis // *Wien. klin. Wschr.* 1997. Vol. 109. № 14–15. P. 562–568.
32. Mardh P. A. Increased serum levels of IgM in acute salpingitis related to the occurrence of *Mycoplasma hominis* // *Acta Path. Microbiol. Scand [B] Microbiol. Immunol.* 1970. Vol. 78. № 6. P. 726–732.
33. Молочков В. А. Урогенитальный хламидиоз. М.: Бинном, 2006.
34. Хаитов Р. М., Ярилин А. А., Пинегин Б. В. Иммунология: Атлас. М.: Гэотар-Медиа, 2011.
35. Рищук С. В., Татарова Н. А., Мирский В. Е. Обоснование необходимости введения врачей-репродуктологов в систему практического здравоохранения России и других стран СНГ // В сб.: Материалы Межгос. форума государств-участников содружества независимых государств «Здоровье населения — основа процветания стран содружества». М., 2012. С. 119–122.
36. Рищук С. В., Дробченко С. Н. Сопоставление лабораторных показателей, клинических проявлений и осложнений хламидийной инфекции: Материалы V Междисциплинарной науч. практич. конф. с международным участием «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клинико-лабораторная диагностика и терапия» // *Terra Medica (Приложение).* 2012. № 1. С. 77–80.
37. Рищук С. В., Дробченко С. Н. Лабораторные маркеры урогенитальной хламидийной инфекции при различных вариантах клинических проявлений у женщин и мужчин // В сб.: Материалы регион. науч. практич. конф. с междунар. участием «Инновационные технологии в диагностике и лечении кожных заболеваний и инфекций урогенитального тракта». Гродно, 2012. С. 107–114.

38. *Idahl A., Boman J., Kumlin U., Olofsson J. I.* Demonstration of Chlamydia trachomatis IgG antibodies in the male partner of the infertile couple is correlated with a reduced likelihood of achieving pregnancy // *Hum. Reprod.* 2004. May. Vol. 19(5). P. 1121–1126.
39. *Baud D., Goy G., Jaton K. et al.* Role of Chlamydia trachomatis in Miscarriage // *Emerg. Infect. Dis.* 2011. September. Vol. 17(9). P. 1630–1635.
40. *Joyee A. G., Thyagarajan S. P., Vikram Reddy E. et al.* Diagnostic utility of serologic markers for genital chlamydial infection in STD patients in Chennai, India // *J. Ass. Physic. India.* 2007. Nov. Vol. 55. P. 777–780.
41. *Beatty W. L., Morrison R. P., Byrne G. I.* Immunoelectron-microscopic quantitation of differential levels of chlamydial proteins in a cell culture model of persistent Chlamydia trachomatis infection // *Infect. and Immun.* 1994. Vol. 62. № 9. P. 4059–4062.
42. *Patton D. L., Kuo C. C., Wang S. P. et al.* Chlamydial infection of subcutaneous fimbrial transplants in cynomolgus and rhesus monkeys // *J. infect. Dis.* 1987. Vol. 155. P. 229–235.
43. *Askienazy-Elbar M.* Immune consequences of Chlamydia infections in pregnancy and in vitro fertilization outcome // *Infect. Dis. Obstet. Gynec.* 1996. № 4. P. 143–148.
44. *Gaston J. S. H.* Immunological basis of chlamydia induced reactive arthritis // *Sex. Transm. Inf.* 2000. Vol. 76. P. 156–161.
45. *Рицук С. В., Смирнова Т. С., Костючек Д. Ф. и др.* Диагностика и установление излеченности половых пар по урогенитальному хламидиозу и микоплазмозу: Метод. рекомендации для врачей по Северо-Западному региону России. СПб.: Мед. пресса, 2006.
46. *Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клини. рекомендации Рос. общ-ва дерматовенерол. и косметол. М.: Деловой экспресс, 2013.*

S. V. Rishchuk, T. A. Dushenkova

North-Western State Medical University I.I.Mechnikov, St. Petersburg

Optimization diagnostics of reproductive significant infections in sex couples

There were examined 760 men and 468 women, including 353 pairs, with various disorders of the reproductive system. According to WHO recommendations in 2013, justified optimized laboratory complexes for the diagnosis of reproductively significant infections: chlamydia, Mycoplasma, trichomonas and neisseria. Practical recommendations on inspection of sex couples are presented. A comparative analysis of the effectiveness of proposed and traditional laboratory facilities for diagnosis of reproductively significant infections in sexual partners was done.

Key words: reproductively significant infection, sex couples, the optimization of diagnostics



**МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**

Человек и его здоровье

План конференций и выставок на первое полугодие 2014 года

ДАТА	МЕРОПРИЯТИЕ	ОРГАНИЗАТОРЫ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
27-28 февраля	VII Российская конференция «ГЛАУКОМА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА»	<ul style="list-style-type: none"> ■ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, ■ Российское глаукомное общество, ■ МОО «Ассоциация врачей-офтальмологов», ■ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ■ МОО «Человек и его здоровье» 	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, д. 1)
15-18 апреля	XIII Всероссийская научно-практическая конференция «ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ» с обучающим курсом WFNS	<ul style="list-style-type: none"> ■ РНХИ им проф. А.Л. Поленова, ■ ВМедА им. С.М. Кирова, ■ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, ■ Ассоциация нейрохирургов России, ■ МОО «Человек и его здоровье» 	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, д. 14)
28-30 апреля	Международная научно-практическая конференция «ТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ»	<ul style="list-style-type: none"> ■ Минздрав России, ■ Медицинская академия последипломного образования, ■ Российское общество торакальных радиологов, ■ Санкт-Петербургское радиологическое общество, ■ МОО «Человек и его здоровье» 	Москва, отель «Рэдиссон САС Славянская» (пл. Европы, д. 3)
11-18 мая	Международный образовательный проект Всероссийской Гильдии протезистов-ортопедов с посещением профильных учреждений и выставки «OTWorld»	<ul style="list-style-type: none"> ■ ВОО «Гильдия протезистов-ортопедов», ■ Российское отделение ISPO, ■ МОО «Человек и его здоровье» 	Германия, Лейпциг
19-23 мая	14-й Конгресс Ассоциации Франкоязычных Ортопедов (AOLF)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Российская группа Ассоциации Франкоязычных ортопедов, ■ Российский научный центр, ■ «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова, ■ МОО «Человек и его здоровье» 	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)
28-31 мая	Научно-практическая конференция с международным участием «Женщина и ВИЧ», посвященная 135-летию Республиканской клинической инфекционной больницы	<ul style="list-style-type: none"> ■ Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей Республиканской клинической инфекционной больницы, ■ Правительство Санкт-Петербурга, ■ Комитет по здравоохранению Ленинградской области 	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)
5-6 июня	Обучающий курс EASL «Белые ночи гепатологии 2014»	<ul style="list-style-type: none"> ■ Международная ассоциация EASL, ■ МОО «Человек и его здоровье» 	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)

ВО ВРЕМЯ МЕРОПРИЯТИЙ БУДУТ ОРГАНИЗОВАНЫ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ. ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!

МОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

+7 (812) 380 3156

+7 (812) 380 3157

www.congress-ph.ru

E-mail: ph@peterlink.ru

Отчет о XXII Конгрессе Европейской ассоциации дерматовенерологов

2–6 октября 2013 г. в Стамбуле прошел XXII Конгресс Европейской ассоциации дерматовенерологов (ЕАДВ). Второй раз за 25-летнюю историю существования ЕАДВ Конгресс проходит в Стамбуле. В работе Конгресса приняли участие более 8 000 дерматологов из разных уголков мира.

Программа Конгресса была крайне актуальной, разносторонней, были проведены секции по косметологии и дерматологии, венерологии, онкологии, хирургии, гистологии, трихологии, урологии и психиатрии.

Формат Конгресса предусматривал пленарные заседания, рабочие группы, секции, открытые дискуссии, мастер-классы, в рамках которых были прочитаны обзорные лекции ведущих деятелей науки и сделаны доклады врачей-дерматовенерологов на основании своего клинического опыта.

Весь первый этаж конгресс-центра занимала огромная выставка разных фармацевтических компаний, представляющих свою продукцию. Там же можно было купить оригинальную литературу по специальности.

Среди наиболее широко обсуждаемых на Конгрессе проблем было использование биологических препаратов в медицине для лечения хронических заболеваний кожи, таких как псориаз, атопический дерматит, акне, хронические язвы. Были затронуты вопросы антибиотико-резистентности; эра «один микроб — один антибактериальный препарат» завершилась. Теперь для излечения используют комбинации существующих антибактериальных препаратов. В то же время, понятна острая необходимость создания новых способов борьбы с инфекцией. Перспективным направлением является использование антимикробных пептидов, найденных в эпидермисе. Антимикробные пептиды — защитный барьер для борьбы с патогенами. Идет поиск методов искусственной стимуляции синтеза этих веществ. Тем не менее, несмотря на все усилия, показатели заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, имеют неуклонную тенденцию к росту; показатели заболеваемости сифилисом увеличиваются во всех возрастных группах, в том числе в пожилом возрасте.

Большое внимание было уделено вирусным инфекциям, особенно цитомегаловирусу, который может имитировать любую клиническую картину на коже и слизистой оболочке, а также ВИЧ в разрезе оппортунистических инфекций у мужчин, имеющих секс с мужчинами.

Мы живем в эпоху доказательной медицины, поэтому большой интерес в настоящий момент вызывают методы диагностики, позволяющие визуализировать патологический процесс, — конфокальная микроскопия, дерматоскопия, гистология. Было представлено много докладов, посвященных патоморфологическим корреляциям в дерматологии.

Секция по диагностике и лечению трофических язв кожи обратила внимание на большое число современных методик для очищения раны от фибринозного налета, а также на аппараты для вакуумной антисептической очистки раны и стимуляции регенерации.

Конференция вызвала огромный интерес у коллег из разных уголков мира. Ее программа выполнена в полном объеме. По окончании конференции участникам были выданы сертификаты.

Посещение данной конференции позволило получить новые знания, навыки, умения, дало возможность знакомства с коллегами из других стран для проведения совместной научно-практической работы. Полученный опыт проведения конференций будет использован для организации подобных мероприятий в РФ, в том числе с привлечением иностранных специалистов.

© К. Н. Додонов, Л. В. Охонская, И. М. Улюкин, 2013
УДК 000000000000000000000000000000

К. Н. Додонов¹
канд. мед. наук

Л. В. Охонская¹
канд. мед. наук

И. М. Улюкин²
канд. мед. наук

¹ Республиканская клиническая инфекционная больница, Усть-Ижора

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

К вопросу о клиническом течении *Mycobacterium avium complex* на фоне перинатальной ВИЧ-инфекции

В настоящей работе описан случай заболевания, вызванного *Mycobacterium avium-intracellulare*, который развился на фоне антиретровирусной терапии у восьмилетней больной с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Обсуждены схемы и сложность лечения больных с сочетанной патологией на фоне их низкой биологической реактивности, роль диагностических методов в распознавании причины заболевания. Подчеркнута важность динамического наблюдения для определения начала специфической терапии и приверженности к проводимому лечению.

Ключевые слова: перинатальная ВИЧ-инфекция, биологическая реактивность, *Mycobacterium avium-intracellulare*, антиретровирусная терапия, диагностика

Известно, что атипичные микобактерии (АМБ) распространены повсеместно: их обнаруживают у разных животных, в почве, воде и продуктах, поэтому предотвратить заражение ими невозможно. При этом нетуберкулезная микобактериальная патология может развиваться как самостоятельно, так и на фоне хронических болезней. На сегодняшний день выделено и типировано большое количество (более 50) нетуберкулезных микобактерий (в частности, *Mycobacterium celatum*, *M. fortuitum*, *M. genavense*, *M. kansasii*, *M. malmoeense*, *M. marinum / balnei*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. ulcerans*, *M. xenopi*), около половины которых патогенны для человека. Чаще всего встречается и имеет большое клиническое значение *Mycobacterium avium-intracellulare complex* — МАК-комплекс [1, 2], куда входят *Mycobacterium avium* (микроорганизм существует в виде двух подтипов — *M. a. avium* и *M. a. paratuberculosis*) и *M. intracellulare*.

Как правило, заражение происходит при вдыхании микобактерий, употреблении зараженных продуктов и проникновении возбудителя через микротравмы кожи и слизистой оболочки. Проникшие в организм микобактерии поглощаются макрофагами и транспортируются в регионарные лимфатические узлы (в том числе желудочно-кишечного тракта). Однако фагоцитоз носит незавершенный характер, поэтому возбудитель персистирует в цитоплазме макрофагов. Воспалительная реакция незначительная, но в месте проникновения развивается первичный аффект. В динамике по ходу регионарных лимфатических путей и узлов формируется первичный комплекс, характеризующийся развитием гранулем.

Клиническая картина заболевания полиморфна. Так, у детей на фоне неизменного иммунитета и в отсутствие других заболеваний легких клинические проявления напоминают первичный туберкулез (субфебрильная температура тела, легкий кашель, слабая выраженность общей симптоматики). В некоторых случаях над пораженным участком легкого выслушиваются сухие хрипы; как правило, увеличиваются бронхолегочные лимфоузлы или лим-

Игорь Михайлович Улюкин
e-mail: igor__ulyukin@mail.ru

фоузлы средостения. Возможна и развернутая туберкулезоподобная патология легких. Заболевание может протекать с поражением почек, кожных покровов (изъязвляющаяся гранулема), костно-суставной системы (бурситы, синдром запястного канала), отмечено поражение шейных, внутрибрюшных лимфоузлов [3].

Важнейшим фактором риска развития инфекций, вызванных АМБ, является тяжесть иммунодефицита. Так, у лиц с нормальным иммунитетом заболевание развивается только при массивном инфицировании или при попадании возбудителя непосредственно в поврежденные ткани (например, при травме). У 40–50 % больных с иммунодефицитными состояниями АМБ вызывают генерализованный процесс (с поражением костного мозга, печени, селезенки), поэтому в таких случаях цитопения, в частности анемия, может свидетельствовать и о поражении костного мозга.

Хотя воротами МАК-инфекции считаются ротоглотка и дыхательные пути, у больных ВИЧ-инфекцией заражение, скорее всего, происходит через желудочно-кишечный тракт, о чем свидетельствует клиническая картина: заболевание обычно начинается остро, с лихорадки, ночной потливости, озноба, похудения, ухудшения аппетита, болей в животе, диареи. Считается, что интестинальные поражения, вызванные МАК-комплексом, распространены широко, особенно у больных с уровнем *CD4*-лимфоцитов менее 50/мкл [4]. Патогномичным симптомом МАК у больных с тяжелым иммунодефицитом является повышение активности щелочной фосфатазы в крови.

Заболеемость и клинические формы МАК на фоне ВИЧ-инфекции зависят от района проживания пациента [5–9] и, вероятно, от уровня лабораторной диагностики [10], в том числе на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ) [11, 12]; так, развитие очаговой инфекции рассматривается как воспалительный синдром восстановления иммунной системы [13]. АМБ выделяют теми же способами, что и возбудитель туберкулеза. Вместе с тем, при установлении факта, что выделенная культура является причиной заболевания, необходимо учесть следующие факторы:

- 1) в случае заболевания высевается большое количество микобактерий (особенно, если материал получен из дыхательных путей);
- 2) повторное выделение одного и того же вида микобактерий из одного и того же органа / ткани свидетельствует, скорее всего, о заболевании;

3) выделение АМБ из желудочного содержимого, мочи, мокроты обусловлено, в большинстве случаев, бактериальным загрязнением, в то время как их выделение из абсцесса, пунктата лимфоузла, крови или иной стерильной биологической жидкости в норме, из биопсийного (трепанобиопсийного) или операционного материала обычно указывает на заболевание;

4) важен вид микобактерий — к обнаружению вида, редко служащего возбудителем заболевания у человека, следует подойти критически;

5) при наличии у больного факторов риска вероятность заболевания повышается, и в оценке положительного результата используют менее строгие критерии.

Некоторые недавно описанные виды не поддаются культивированию, но могут быть выявлены методом полимеразной цепной реакции. Правда, для большинства видов соответствующие праймеры и реактивы пока коммерчески не производят.

Инфекции, вызванные АМБ, до появления АРВТ развивались почти у 40 % больных СПИДом [14], однако с появлением специфической терапии эта патология в развитых странах стала редкостью [15]. Дифференциальный диагноз следует проводить от туберкулеза и злокачественной лимфомы.

С 1996 г. лечение МАК рекомендуется по схеме этамбутол+рифабутин+кларитромицин/азитромицин [16, 17], а для профилактической терапии используют азитромицин и кларитромицин [18]. Отдельные рекомендации по лечению очаговых инфекций, вызванных этим патогеном, не разработаны, но отмечено, что лечение заболеваний, вызванных АМБ, сопряжено с высоким риском побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. С другой стороны, есть данные о том, что рифабутин снижает концентрацию кларитромицина на 50 %, в связи с чем при возможности лабораторного мониторинга необходимо рассматривать возможность применения азитромицина на фоне лечения рифабутином [19]. Считается, что клиническая симптоматика МАК как проявления синдрома восстановления системы иммунитета обычно развивается в течение первых 3 мес от начала АРВТ (в ряде случаев — через 6–8 мес) у больных с исходно низким количеством *CD4*-лимфоцитов (менее 50/мкл) и хорошим вирусологическим и иммунным ответом на про-

димое лечение [13]. Вместе с тем, публикаций, посвященных изучению клинического течения МАК на фоне перинатальной ВИЧ-инфекции, в доступной нам научной литературе найти не удалось, что и послужило причиной настоящего исследования.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

У девочки Н., 8 лет, инфицированной перинатальным путем, диагноз ВИЧ-инфекции был установлен в возрасте 1 год 8 мес. Впоследствии она нерегулярно наблюдалась в территориальном Центре по профилактике и борьбе со СПИД по месту жительства, в раннем возрасте часто болела рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями органов дыхания (острые респираторные заболевания / ОРЗ, ветряная оспа, синуситы, пневмония). Родители долго отказывались от АРВТ, в результате чего специфическое лечение по схеме зидовудин+ламивудин+эфавиренц было назначено только в мае 2012 г. на фоне впервые отмеченной значительной потери массы тела, однако уже в августе мать самостоятельно прервала лечение.

В ноябре-декабре 2012 г. пациентка находилась на стационарном лечении по месту жительства по поводу опоясывающего лишая (заболевание, вызванное *H. zoster*) на уровне Th8–9, левосторонней прикорневой пневмонии, также были диагностированы миокардиодистрофия, токсический кардит, токсический гепатит. При осмотре фтизиатром от 12.01.2013 г. данных о специфическом процессе не получено. В анализах крови за указанный период количество лейкоцитов составило $0,65-1,4 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $100-150 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроцитов — $2,5-3,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина — $80-100 \text{ г/л}$. За этот период времени отмечено снижение массы тела с 20 до 12 кг. Уровни CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки в ходе терапии по месту жительства приведены в табл. 1.

В тот период времени АРВТ проводили по схемам:

1) ламивудин+зидовудин+эфавиренз (25.05–08.2012 г.);

2) ламивудин+зидовудин+лопинавир/ритонавир (02.11–14.11.2012 г.);

3) ставудин+ламивудин+лопинавир/ритонавир (14.11.2012—25.01.2013 г.; с 16.11.2012 г. к схеме был подключен энфувиртид, который позднее был отменен по просьбе матери);

4) абакавир+ламивудин+лопинавир/ритонавир (25.01–06.02.2013 г.)

5) с 06.02.2013 г. вследствие развития рвоты и диареи (которые были расценены как неблагоприятные эффекты абакавира) схема была изменена на ставудин+ламивудин+лопинавир/ритонавир.

13.02.2013 г. девочка поступила в РКИБ в крайне тяжелом состоянии, обусловленном длительной высокой лихорадкой, рвотой (спонтанной и после еды), диареей (5–7 раз в день), кахексией (дефицит массы тела более 50 % — 12,7 кг при росте 112 см, нормативная масса должна быть 26,5 кг), кожно-геморрагическим синдромом вследствие глубокой панцитопении, непостоянными головными болями. На этом фоне диагностированы гепатоспленомегалия с асцитом. Дифференциальная диагностика проводилась между туберкулезом, МАК и сепсисом, а также — из-за синдрома панцитопении — лимфопролиферативным заболеванием (лимфома).

Была продолжена АРВТ по схеме абакавир+ламивудин+лопинавир/ритонавир, назначена антибиотикотерапия широкого спектра действия (азитромицин, ципрофлоксацин, амикацин), Ко-тримоксазол, антимикотические препараты внутривенно и перорально, дезинтоксикационная, заместительная и симптоматическая терапия. Питание проводили энтерально по специально подобранной диете (энтеральные смеси, ферменты, пробиотики) и парентерально через подключичный катетер (белково-липидные смеси, аминокислотные составы типа «Нутрифлекс»). После относительной стабилизации состояния была назначена терапия МАК тремя противотуберкулезными препаратами (рифамбутин, этамбутол, кларитромицин). Проводили заместительную и паллиативную терапию в

Таблица 1

Уровни CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки у больной Н. в ходе терапии по месту жительства

Дата	Количество CD4-лимфоцитов /мкл	Уровень вирусной нагрузки, коп. /мкл
22.07.2009 г.	932	1041439
24.01.2011 г.	374	1273286
27.04.2012 г.	16	35960
10.12.2012 г.	4	700
25.01.2012 г.	3	130

Таблица 2

Уровни CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки у больной N. в процессе настоящей госпитализации

Дата	Количество CD4-лимфоцитов /мкл	Уровень вирусной нагрузки, коп. /мкл
14.02.2013 г.	2	РНК ВИЧ не выявлена
14.03.2013 г.	13	44
09.04.2013 г.	7	88
13.05.2013 г.	5	25
13.06.2013 г.	4	50
17.07.2013 г.	8	Менее 150

виде неоднократных переливаний крови, плазмы, эритро- и тромбомассы, иммуноглобулинов (общего профиля и специфических против цитомегаловирусной инфекции, ЦМВИ).

Специфическую терапию сопутствующей ЦМВИ (определены анти-ЦМВИ-IgG от 14.02, ПЦР на ЦМВИ и вирус Эпштейна–Барр от 18.02, 05.07 положительна) не назначали ввиду тяжести возможного развития побочных эффектов (в частности, гепатотоксичность, депрессия кроветворения).

Состояние за время госпитализации существенно не улучшалось, сохранялись лихорадка, рвота, диарея, отсутствие прибавки массы тела. Хотя АРВТ была эффективной (табл. 2), на всем протяжении госпитализации сохранялись гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гипогаммаглобулинемия. Эффект от переливания крови и плазмы был кратковременным (3–5 дней).

На протяжении госпитализации гематологические показатели были низкими: количество лейкоцитов — $0,3-1,78 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроцитов — $1,45-3,05 \cdot 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов — $12,0-42,0 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобина $49,0-86,0 \text{ г/л}$. Уровень щелочной фосфатазы крови при поступлении был значительно повышен (табл. 3), нормализация показателя наступила только через 2 мес от начала лечения. Неоднократные посевы крови на стерильность в динамике заболевания были отрицательны, маркеров вирусных гепатитов, антитоксоплазмозных иммуноглобулинов обнаружено не было.

При микроскопическом исследовании мокроты от 14.02.2013 выявлены кислотоустойчивые

микобактерии (4 в препарате), в посевах мокроты и промывных водах от 19.03, 07.05.2013 г., в посевах крови от 20.03.2013 г. на ВК и МАК выделены АМБ; для идентификации культуры были направлены в референс-лабораторию. Указанные культуры микобактерий в анализах от 20.03, 08.05.2013 г. оказались нечувствительны к стрептомицину, изониазиду, этамбутолу, рифампицину, канамицину, офлоксацину, ПАСК, капреомицину, эмионамиду, рифабутину (результат получен 08.07.2013). Неоднократные посевы крови и мокроты на МАК давали рост культуры АМБ до мая 2013 г. Важно подчеркнуть, что в июле 2013 г., уже на фоне специфической терапии МАК в течение 2 мес, АМБ были выявлены и при микроскопиикала. По результатам исследования от 18.03, 10.04.2013 дано заключение о наличии у пациентки дисбиотического состояния кишечника III–IV степени.

При осмотре невролога от 14.02, 14.05, 18.06.2013 клинически был установлен диагноз подострого ВИЧ-энцефалита. Вследствие тяжести состояния и отсутствия менингеальной симптоматики люмбальную пункцию не проводили. На краниограммах в двух проекциях от 29.05.2013 г. костных повреждений и деструктивных изменений не определяется, турецкое седло обычных размеров, формы и положения, пневматизация основной пазухи удовлетворительная. В динамике заболевания офтальмологической патологии (осмотры 20.02, 19.03, 07.05.2013 г.) выявлено не было.

Таблица 3

Динамика активности щелочной фосфатазы в крови у пациентки N. в динамике заболевания

Дата	Уровень щелочной фосфатазы, Ед/л (возрастная норма – 800 Ед/л)
14.02.2013 г.	2261,0
05.03.2013 г.	1438,0
19.03.2013 г.	1580,0
26.03.2013 г.	1219,0
15.04.2013 г.	742,0
25.06.2013 г.	800,0
17.07.2013 г.	684,0

На рентгенограммах органов грудной клетки в двух проекциях определенная динамика в процессе заболевания была лишь в корнях легких: так, в отсутствие очаговой и инфильтративной патологии, изменений диафрагмы и сердца на снимках от 13.02, 18.02, 01.03, 28.03.2013 г., корни легких были достаточно структурны, тогда как на снимках от 15.03/13.05/20.05.2013 г. они были малоструктурны/мелкоструктурны/неструктурны.

При УЗИ органов брюшной полости и почек от 06.03.2013 г. диагностированы гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, УЗ-признаки полипов желчного пузыря, признаки портальной гипертензии, свободная жидкость в брюшной полости и выраженный пневматоз кишечника. Данные от 12.04.2013 г. без отрицательной динамики.

При выполнении 24.04.2013 г. многослойной спиральной компьютерной томографии области живота по стандартной методике с болюсным введением контрастного вещества, КТ-признаков патологических объемных образований и свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. Выявлены гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия (до 8 мм в диаметре), умеренное количество жидкости в перикарде (в участках, попавших в зону сканирования нижних отделов средостения).

При эластографии печени от 19.03.2013 г. установлено, что плотность таковой — в пределах диапазона значений, соответствующих умеренному фиброзу (F2 по METAVIR).

В ходе трепанобиопсии при пункции костного мозга 20.05.2013 г. был взят материал для исследования на МАК, 03.06.2013 г. из лаборатории было сообщено о выделении из материала нетуберкулезных кислотоустойчивых палочек, и культура была отправлена для дифференцирования в референс-лабораторию. Пациентка 25.05.2013 г. была осмотрена гематологом с анализом миелограммы, было отмечено, что в настоящее время данных о системном заболевании крови нет, но, учитывая изменения иммунного статуса, можно заподозрить сочетание В-23 и общей вариабельной иммунной недостаточности, а выраженная макрофагальная реакция является отражением костно-мозгового кроветворения на непрерывно рецидивирующие вирусно-бактериальные инфекции, в том числе оппортунистические.

Пациентка была осмотрена кардиологом 02.04.2013 г., клинически и по результатам ЭКГ с цветным доплеровским исследованием признаков кардиомиопатии и миокардита не выявлено.

В последние недели заболевания клиническая картина характеризовалась синдромом общей интоксикации, постоянной рвотой, диарейным синдромом (5–7 раз в сут), временами отмечалась головная боль, с 24.07.2013 г. отмечена фебрильная температура тела, появилась одышка, больная полностью отказалась от еды.

Резкое ухудшение состояния произошло 26.07.2013 г.: пациентка впала в сопор, появилось расходящееся косоглазие, вертикальный птоз, непостоянная анизокория, различие в сухожильных рефлексах, снижение диуреза, что было расценено как проявление отека-набухания головного мозга с нарушением мозгового кровообращения (и возможным кровоизлиянием в мозг на фоне выраженной тромбоцитопении). Здесь важно подчеркнуть, что клиническая картина поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции во многом определяется выраженностью иммуносупрессии, что может усложнить диагностический процесс.

Состояние больной продолжило ухудшаться за счет нарастания общемозговой симптоматики, и клинически непосредственной причиной смерти (28.07.2013 г. на 165-й день нахождения в стационаре) явились отек-набухание головного мозга и отек легких на фоне грубых метаболических нарушений, обусловленных кахексией в стадии необратимого катаболизма. От аутопсии мать ребенка отказалась.

21 августа, уже после смерти пациентки, из референс-лаборатории (Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ) пришел ответ, что в посевах крови от 20.03, 08.05, в посевах костного мозга от 20.05.2013 г. ранее выделенные штаммы АМБ идентифицированы как культура *Mycobacterium avium*, которая оказалась устойчива к стрептомицину, изониазиду, этамбутолу, рифампицину, канамицину, офлаксацину, ПАСК, этионамиду, капреомцину и чувствительна к циклосерину. Таким образом, настоящему прецеденту может быть присвоен код по МКБ-10 «B20.0. Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции».

Данный клинический случай представляет практический интерес со следующих точек зрения.

1. Факторами, оказавшими влияние на исход заболевания, в данном случае следует считать длительный период развития ВИЧ-инфекции в отсутствие своевременной специфической терапии, который сопровождался резким снижением количества *CD4*-лимфоцитов, высоким уровнем вирусной нагрузки, выраженными изменениями гемопоэза и привел к локализации возбудителя МАК в нескольких органах — поражению желудочно-кишечного тракта, развитию менингоэнцефалита смешанного генеза, хроническому поражению легких вирусно-бактериальной этиологии, поражению печени смешанного генеза, вовлечению в процесс разных групп лимфатических узлов. Необходимо отметить, что манифестация ЦМВИ у детей дошкольного возраста (диагностированной у пациентки) обычно проявляется повторными ОРЗ, а это, в свою очередь, является маркером иммуносупрессии, которая является фактором, обуславливающим персистенцию ЦМВ (тем более, что в случае реактивации вируса ЦМВ-специфический *IgM* может присутствовать в слишком малом количестве).

2. Симптомы диссеминированной инфекции, вызванной МАК, обычно неспецифичны; применительно к настоящему клиническому случаю важно подчеркнуть тот факт, что синдром общей интоксикации, анемия, потеря массы тела, диарея, увеличение брюшных лимфоузлов, гепатоспленомегалия могли быть самостоятельно вызваны основным заболеванием, а повышение активности щелочной фосфатазы — также и диагностированной патологией печени. Вместе с тем, показано, что аналоги тимидина (зидовудин, ставудин, ламивудин) у больных ВИЧ-инфекцией сами по себе ингибируют аутофагию гепатоцитов, что приводит к их дисфункции и усилению апоптоза [20].

3. С учетом того, что АМБ распространены повсеместно, наличие МАК в кале, мокроте или жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, требует дополнительной дифференциальной диагностики между простым носительством АМБ на слизистой оболочке и патологией, требующей специфической терапии (считается, что в отсутствие клинической симптоматики подобного лечения начинать не следует [21]). Однако различить свободноживущие, условно-патогенные и патогенные микобактерии лабораторным путем очень сложно.

4. Считается, что многократное выделение одного и того же вида микобактерий в сочетании с ухудшением функции внешнего дыхания свидетельствует о легочной инфекции, но считаться надежным диагностическим признаком не может; в настоящем случае выделение культур АМБ у больной фиксировалось на всем протяжении нахождения в стационаре.

5. Несмотря на рецидивирующее поражение дыхательной системы смешанного генеза, у пациентки было продемонстрировано отсутствие очаговой и инфильтративной патологии, а также изменений диафрагмы и сердца.

6. Даже своевременное назначение рекомендованной в таких случаях противотуберкулезной терапии не привело к положительному результату лечения вследствие низкой биологической реактивности организма пациентки, несмотря на положительный эффект проводимой АРВТ.

7. С другой стороны, во время проведения АРВТ нельзя исключить и развитие так называемой «клеточной устойчивости», которая обусловлена тем, что некоторые антиретровирусные препараты могут индуцировать долгосрочные изменения в *CD4*-лимфоцитах, которые приводят к снижению способности лекарства ингибировать репликацию ВИЧ. Так, отмечено, что монофосфатная форма зидовудина способна ингибировать фермент тимидинкиназу и мешать, тем самым, активации ставудина [22]. Проблема должным образом пока не изучена, однако подобные схемы внутриклеточного взаимодействия могут быть и среди других групп препаратов, что, в ряде случаев, приводит к вирусологической неэффективности и в отсутствие генотипической резистентности ВИЧ.

8. Возможно и развитие нарушения фармакокинетики антиретровирусных препаратов из-за субоптимальных концентраций ингибиторов протеазы в плазме крови у больных с желудочно-кишечными заболеваниями [23], что имело место в рассматриваемом случае. Поэтому необходимо определение концентрации антиретровирусных препаратов в плазме крови для детального фармакологического мониторинга посредством разработки и внедрения коммерческих тест-систем. Кроме того, считается полезным мониторинг сывороточных концентраций применяемых препаратов по причине сложности их лекарственных взаимодействий [24].

Литература

1. Покровский В. В., Юрин О. Г., Кравченко А. В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидем. и инф. бол. 2012. № 6 (Приложение). С. 1–40.
2. Imperiale B., Zumbraga M., Gioffrù A. et al. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria: diagnostic procedures and treatment evaluation in the North of Buenos Aires Province // Rev. Argent. Microbiol. 2012. Vol. 44. № 1. P. 3–9.
3. Gordin F. M., Cohn D. L., Sullam P. M. et al. Early manifestations of disseminated Mycobacterium avium complex disease: a prospective evaluation // J. infect. Dis. 1997. Vol. 176. № 1. P. 126–132.
4. Eloutou B. S., Assi C., Doukoure B. et al. Chronic abdominal pain and fever in an Ivoirian woman: Mycobacterium avium-intracellulare duodenitis in an AIDS patient in Abidjan, Cote d'Ivoire // Med. Trop. (Mars). 2009. Vol. 69. № 6. P. 599–602 [Article in French].
5. ВИЧ-инфекция: Информ. бюл. № 36 / В. В. Покровский и др. М.: Федер. науч. метод. центр по профилактике и борьбе со СПИД, 2012.
6. Tanaka E., Amitani R., Niimi A. et al. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of Mycobacterium avium complex pulmonary disease // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 1997. Vol. 155. № 6. P. 2041–2046.
7. Phongsamart W., Chokephaibulkit K., Chairasert A. et al. Mycobacterium avium complex in HIV-infected Thai children // J. Med. Ass. Thai. 2002. № 85 (Suppl. 2). P. 682–689.
8. Dhungana G. P., Ghimire P., Sharma S., Rijal B. P. Characterization of mycobacteria in HIV/AIDS patients of Nepal // J. Nepal Med. Ass. 2008. Vol. 169. № 47. P. 18–23.
9. Pham-Huy A., Robinson J. L., Tapiéro B. et al. Current trends in nontuberculous mycobacteria infections in Canadian children: A pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) study // Paediat. Child Hlth. 2010. Vol. 15. № 5. P. 276–282.
10. Van Ingen J., Hoefsloot W., Dekhuijzen P. N. et al. The changing pattern of clinical Mycobacterium avium isolations in the Netherlands // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2010. Vol. 14. № 9. P. 1176–1180.
11. Nakatani S. M., Messias-Reason I. J., Burger M., Cunha C. A. Prevalence of Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis in blood cultures of Brazilian AIDS patients after introduction of highly active retroviral therapy // Braz. J. Infect. Dis. 2005. Vol. 9. № 6. P. 459–463.
12. Steenhoff A. P., Wood S. M., Shah S. S., Rutstein R. M. Cutaneous Mycobacterium avium complex infection as a manifestation of the immune reconstitution syndrome in a human immunodeficiency virus-infected child // Pediat. infect. Dis. J. 2007. Vol. 26. № 8. P. 755–757.
13. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное рук. / Под ред. В. В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
14. Nightingale S. D., Byrd L. T., Southern P. M. et al. Incidence of Mycobacterium avium-intracellulare complex bacteremia in HIV-positive patients // J. infect. Dis. 1992. Vol. 165. № 6. P. 1082–1085.
15. Karakousis P. C., Moore R. D., Chaisson R. E. Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy // Lancet infect. Dis. 2004. Vol. 4. № 9. P. 557–565.
16. Shafran S. D., Singer J., Zarowny D.P. et al. A comparison of two regimens for the treatment of Mycobacterium avium complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin // New Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. № 6. P. 377–383.
17. Benson C. A., Williams P. L., Currier J. S. et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated Mycobacterium avium complex disease in persons // Clin. infect. Dis. 2003. Vol. 37. № 9. P. 1234–1243.
18. Uthman M. M., Uthman O. A., Yahaya I. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 30. № 4. CD007191.
19. Барлетт Дж. Карманный справочник по лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа у взрослых. М.: Р. Валент, 2011.
20. Stankov M. V., Panayotova-Dimitrova D., Levecus M. et al. Autophagy inhibition due to thymidine analogues as novel mechanism leading to hepatocyte dysfunction and lipid accumulation // AIDS. 2012. Vol. 26. № 16. P. 1995–2006.
21. Kerbirou L., Ustianowski A., Johnson M. A. et al. HIV type 1-related pulmonary Mycobacterium xenopi infection: a need to treat? // Clin. infect. Dis. 2003. Vol. 37. № 9. P. 1250–1254.
22. Deeks S. G., Hecht F. M., Swanson M. et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy // AIDS. 1999. Vol. 13. № 6. P. 35–43.
23. Flexner C. HIV protease inhibitors // New Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. № 18. P. 1281–1292.
24. Барлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Р. Валент, 2012.

K. N. Dodonov¹, L. V. Okhonskaya¹, I. M. Ulyukin²

¹Federal infectious diseases clinical hospital, Ust-Izhora

²Military Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg

To the problem of the clinical course of *Mycobacterium avium* complex on the background of perinatal Hiv-infection

This paper describes a case of *Mycobacterium avium* complex disease (which developed on the background of antiretroviral therapy) in 8-year-old perinatal HIV infected patient. The roles of diagnostic methods in identifying of the disease causes, the complexity of the scheme and the treatment of patients with comorbidity on the background of low biological reactivity are discussed. The patient dynamic monitoring to determine the start of specific therapy and adherence to treatment assignment is highlighted.

Key words: HIV-infection, biological reactivity, *Mycobacterium avium*-intracellulare, antiretroviral therapy, diagnostics

© А. Н. Пчеловодов, 2013
УДК 0000000000000000000000000000000000

А. Н. Пчеловодов

Клиника доктора Пеля, Санкт-Петербург

Гравитационная периодичность внутренних органов человека

Сопоставление весовых значений внутренних органов человека позволило выявить периодичность двух уникальных геометрических прогрессий, симметрия подобия и комплементарность которых образует систему гравитационных, морфофункциональных и генетических связей всего организма. Система имеет коды гравитационного транслирования верхнего ряда органов с преимущественно иммуноэндокринными свойствами к термопериодичному нижнему ряду с векторным градиентом аквапереноса. Гармоничные весовые отношения, в том числе по коду «золотого сечения», сочетаются с функциональным протекционированием по двенадцати группам системы. Бинарное расположение органов системы подтверждается разграничением проекций органов на пульсовых точках левой и правой руки и топографией проекций на радужке глаз человека. В свою очередь, система гравитационной периодичности внутренних органов предоставляет одно из ключевых обоснований пульсовой диагностики, практикуемой врачами более двух тысяч лет. По всей видимости, данная система открывает возможности в исследовании гравитационного гомеостаза, векторной медицины, гравитационной биоритмологии, гравитационной генетики, пульсовой диагностики.

Ключевые слова: гравитационный гомеостаз, весовая периодичность органов, геометрические прогрессии, проекции органов, гравитосома

В целостном организме существует иерархия разных функциональных систем, содружественная деятельность которых, по определению академика К. В. Судакова, составляет гомеостаз организма [1]. Но любая функциональная система невозможна без определяющей ее существования органной составляющей, главным параметром которой является масса. Поэтому именно масса органов и тканей человеческого организма благодаря универсально интегрирующим силам закона всемирного тяготения дает нам возможность подойти к исследованию гравитационного гомеостаза, который иерархически, по всей видимости, служит основополагающим для всех видов гомеостаза.

Рассмотрим средние весовые значения органов и тканей организма человека, измеряемых в граммах [2, 3]. В графическом отображении системы римские цифры означают группу, каждая из которых состоит из двух или нескольких тесно связанных анатомически и функционально органов (рис. 1).

Расположение того или иного органа в системе определяется в значительной степени

весовыми параметрами. В первую очередь, отметим в ней периодичность как по горизонтали справа налево увеличением массы органов в 2 раза (5–10–20–40 и т. д.), так и по вертикали сверху вниз увеличением массы в 15 раз (75:5; 150:100; 300:20 и т. д.). Система состоит из двух рядов и 12 групп и может считаться бинарной (двойственной).

Близкие по массе органы — такие как, например, матка по среднему значению 75 г и поджелудочная железа 80 г — располагаются в противоположных рядах. Поджелудочная железа находится в верхнем ряду и имеет массу в 15 раз меньшую, чем печень, которая симметрично и комплементарно располагается в нижнем ряду системы, тогда как матка, находясь в нижнем ряду, имеет в 15 раз большую массу, чем яичник, который располагается симметрично и комплементарно в верхнем ряду системы.

Особенность десятой группы заключается в том, что в ней меняются органы в зависимости от пола человека. Если у женщин в среднем масса матки и гениталий равна 75 г, а яичника — 5 г, то у мужчин масса яичка в среднем равна 29 г (20–37,5), предстательной железы — 22 г (16–27) и гениталий — 24 г, в сумме — 75 г. А масса придатка яичка в среднем 2,5 г с массой семенных пузырьков 2,5 г составляют в сумме 5 г.

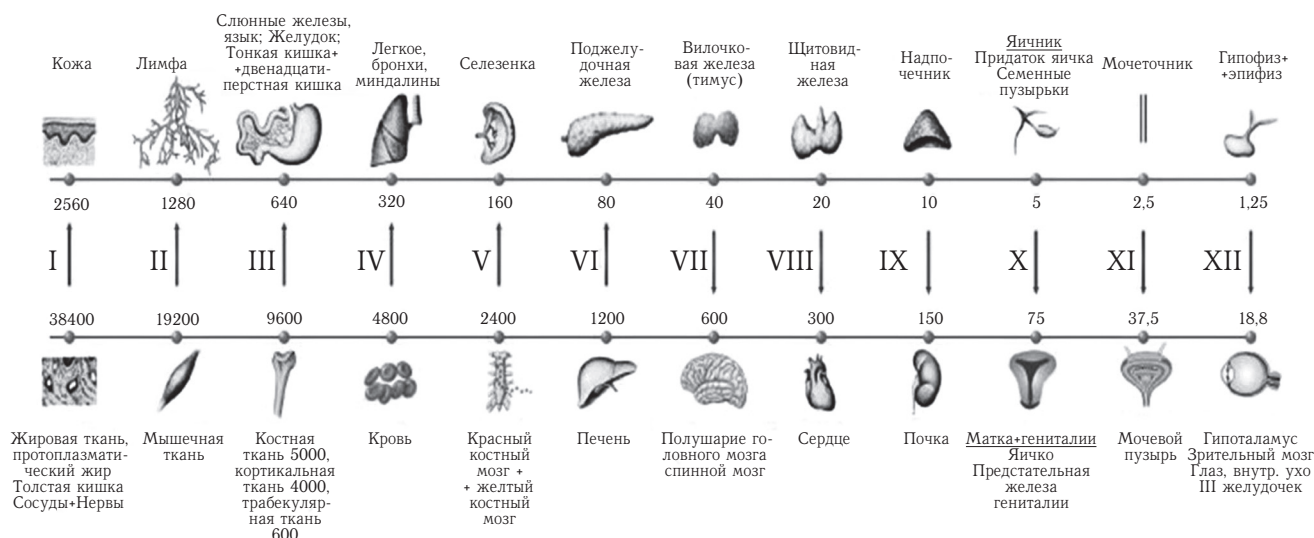


Рис. 1. Система гравитационной периодичности внутренних органов человека

Каждый ряд бинарной системы составляет геометрическую прогрессию.

Используя формулу n -го члена геометрической прогрессии $b_n = b_1 \cdot q^{n-1}$, последовательности (x_n) и (y_n) можно записать в виде показательных функций $y = k \cdot (\frac{1}{2})^x = k \cdot 0,5^x$, определенных на множестве натуральных чисел $x = \{1, 2, 3, \dots, 12\}$.

1) Последовательность (x_n) : 2560; 1280; 640; 320; 160; 80; 40; 20; 10; 5; 2,5; 1,25 (верхний ряд весовых значений органов).

Здесь $x_1 = 2560$; $q = \frac{1}{2} \cdot q$ — знаменатель прогрессии.

Следовательно:

$$x_n = 2560 \cdot 0,5^{n-1} = 2560 \cdot \frac{0,5^n}{0,5} = 5120 \cdot 0,5^n.$$

В этом случае коэффициент $k = 5120$.

Показательная функция имеет вид:

$$y = 5120 \cdot 0,5^x = 5 \cdot 2^{10-x}.$$

2) Последовательность (y_n) : 38400; 19200; 9600; 4800; 2400; 1200; 600; 300; 150; 75; 37,5; 18,75 (нижний ряд весовых значений органов).

Здесь $y_1 = 38400$; $q = \frac{1}{2}$.

Следовательно:

$$y_n = 38400 \cdot (\frac{1}{2})^{n-1} = 38400 \cdot 0,5^{n-1} = 38400 \cdot \frac{0,5^n}{0,5} = 76800 \cdot 0,5^n.$$

Коэффициент $k = 76800$.

Показательная функция имеет вид на множестве x :

$$y = 76800 \cdot 0,5^x = 75 \cdot 0,5^{x-10} = 75 \cdot 2^{10-x}.$$

Проведенные математические преобразования позволяют нам выделить ключевой орган верхнего ряда системы из показательной функции $y = 5 \cdot 2^{10-x}$ — это яичник с массой в среднем

5 г, умножение которого на сомножитель 2^{10-x} «порождает» значения остальных органов. Так, например, если $x=9$, то $y = 5 \cdot 2^1 = 10$ г — надпочечник. Если $x=11$, то $y = 5 \cdot 2^{10-11} = 5 \cdot 2^{-1} = 2,5$ г — мочеточник. Поскольку для обеих прогрессий коэффициент подобия равен 1:15, то для нижнего ряда ключевым органом, «рождающим» остальные весовые значения, будет матка 75 г при прежнем сомножителе 2^{10-x} .

Функциональные свойства органов верхнего и нижнего рядов системы отражают уровни организации тела человека. Рассмотрим верхний ряд органов. Максимальную весовую долю в нем составляет кожа, богато оснащенная апокринными потовыми железами. Ее защитная и терморегулирующая функции тесно связаны с рецепторной и экскреторной функциями, и в еще большей степени с иммунной и эндокринной, поскольку кожа осуществляет иммунный захват и транспорт антигенов с последующим развитием иммунной реакции. Кожа сигнализирует о гормональных нарушениях в организме, и в нашей системе она составляет солидное в весовом значении основание для всего ряда, который почти весь может считаться иммуно-эндокринным.

Эндокринные железы — гипофиз, эпифиз, яичник, надпочечник, щитовидная железа, вилочковая железа, поджелудочная железа — занимают шесть позиций из 12 в этом ряду. Последующие далее справа налево в этом ряду органы имеют, кроме гормональной, доминирующую функцию иммунную.

Селезенка, фильтруя кровь от бактерий, участвует в иммунных реакциях гуморального типа, накапливает множество плазматических

клеток, которые синтезируют антитела. В молодом возрасте она служит главным источником циркулирующих лимфоцитов. В ней синтезируются аутоагонды и гормоны — тафцин, стимулирующий фагоцитоз, эритропоэтин, стимулирующий эритропоэз.

Дыхательная система занимает второе место после пищеварительной по объему поступающей антигенной информации [4]. Поэтому здесь происходит заключительная антигензависимая стадия дифференцирования лимфоцитов с образованием клеток эффекторов клеточного и гуморального иммунитета. Помимо призматических, реснитчатых, бокаловидных и вставочных, имеются в легких эндокринные клетки диффузно-эндокринной системы, которые выделяют биогенные амины и пептидные гормоны, обеспечивая тонус и просвет бронхов.

Иммунным стражем, находящимся выше легких, служат носоглоточные миндалины, лимфоидный орган, тесно контактирующий со слюной, которая имеет защитные свойства против аллергенов, вирусов, бактерий [5].

Накоплены факты о связи слюнных желез с активностью щитовидной железы, гипофизом, надпочечниками, поджелудочной железой, тимусом [5]. *APUD*-система, включающая около 40 типов клеток, почти полностью расположена в желудочно-кишечном тракте, особенно в двенадцатиперстной кишке, которая, по образному выражению академика А. М. Уголева, является «гипофизом брюшной полости». Не вдаваясь в более широкие экскурсы по этой теме, отметим, что в пищеварительном тракте имеется три большие группы иммунокомпетентных элементов лимфоидной ткани.

В свою очередь, лимфатические сосуды с лимфой, осуществляя всасывание и перенос пищевых веществ из пищеварительного тракта в венозную систему и являясь отводящими, имеют непосредственную связь с приносящими сосудами, где сформированы лимфатические узлы, служащие местом образования лимфоцитов, которые выполняют защитную функцию. Лимфа, как проводник гормонов, служит для верхнего ряда системы интегрирующих факторов.

Таким образом, в верхнем ряду системы органов, преимущественно секреторно-железистого типа, справа налево увеличиваются иммунные свойства органов, и слева направо возрастают эндокринные.

Особняком стоит мочеточник в этом ряду, однако можно сделать предположение о его эндокринных возможностях, проделав опыты с

введением вытяжек мочеточников на биологические объекты.

Проанализируем, как соотносятся функционально, а затем математически органы человека по 12 группам. Отметим наиболее значимые общие свойства групп и наибольшего в весовом отношении нижнего ряда органов системы.

Органы I–VI групп имеют функциональный вектор протекционирования снизу вверх. Подкожно-жировая клетчатка, жировая ткань, внеклеточная жидкость, сосуды, толстая кишка (синтез витаминов группы *B*), нервы питают и защищают дерму (I группа). Скелетные мышцы и гладкая мускулатура внутренних органов способствуют движению лимфы (II группа). Мышечная ткань — главенствующая по белковой массе составляющая часть организма.

Кости, выполняя опорную функцию, испытывают наибольшую весовую нагрузку тела, в том числе удерживая массу желудочно-кишечного тракта. Это доминирующий сектор минерального обмена веществ. Кроме того, костная ткань — это депо фосфора, кальция, железа и других элементов, необходимых для самого пищеварения (III группа).

Кровь служит универсальной средой, из которой при участии легких (депо крови и лимфоцитов) все клетки организма черпают кислород и куда отдают конечный продукт — углекислый газ. При этом кровь выполняет буферную функцию, защищая организм от нарушений кислотно-основного равновесия (IV группа).

При наибольшей концентрации стволовых клеток в костном мозге, часть из них мигрирует в селезенку, тем самым обнаруживается приемственность в этапах кроветворения и базисная роль костного мозга (V группа) [6].

Завершает левую половину системы альянс печень-поджелудочная железа, в котором печень выступает в роли накопителя гликогена, а поджелудочная железа под влиянием гормона глюкагона — расточителя его и распорядителя глюкозы с ключевым приложением инсулина. Базисная роль печени в жизнедеятельности организма может быть подтверждена одним перечислением участия ее в десятках функций. Печень, располагаясь в середине нижнего ряда, принимает активное участие как в процессах синтеза, так и в процессах диссимилиации и дезинтоксикации. Подобно вилочковой железе, совмещающей эндокринные и иммунные свойства и являясь перекрестом этих систем, печень служит перекрестом двух основных процессов — диссимилиации и ассимиляции. В отно-

шении регуляции углеводного обмена, которым по преимуществу занимается поджелудочная железа, отметим участие печени в образовании глюкозы из других моносахаридов, в глюконеогенезе, в запасе глюкозы в виде гликогена — гликогенезе, в синтезе глюкуроновой кислоты (VI группа).

Таким образом, общий план шести групп заключается в том, что нижний ряд органов и тканей, обеспечивающий в весовом отношении по преимуществу обмен жиров, белков, углеводов и минеральных веществ с доминированием процессов ассимиляции, является базисом, питающим и защищающим органы, симметрично располагающиеся в верхнем ряду системы. Векторная направленность его в системе — снизу вверх. Правую половину периодической системы от седьмой до двенадцатой группы объединяет активизирующий вектор, который направлен сверху вниз, поскольку органы верхнего ряда — по преимуществу эндокринные — посредством гормонов воздействуют на весь организм, обеспечивая физическое, умственное и половое развитие, адаптацию физиологических систем и гомеостаз.

По нижнему ряду системы необходимо отметить термопериодичность его составляющих тканей и органов. Жировая ткань, начиная с трудов Авиценны, считается холодной из-за относительно малой потребности в кровоснабжении и определяется термографически, соответственно, холодным цветом. За ней следуют с богатой сетью кровоснабжения мышцы — горячие, далее костная ткань — холодная, затем самый горячий орган — печень ($t=41,3^{\circ}$); следующий орган — мозг, состоящий, преимущественно, из липидов — холодный; далее, соответственно, сердце — горячее, почки тоже горячие, но ее жировая капсула — холодная, матка — горячая, мочевого пузыря без мочи — холодный, глаза — горячие. Таким образом, температурные градиенты органов и тканей составляют естественную термогравитационную батарею по жизнеобеспечению человеческого организма энергией.

Одновременно по нижней прогрессии выявляется векторная цепочка следования слева направо воды, наиболее функционально значимой и в весовом отношении преобладающей в организме, которая всасывается из толстой кишки в кровь, затем переносится в печень, далее в сердце, после чего — к почкам и, наконец, к мочевому пузырю по схеме: толстая кишка → кровь → печень → сердце → почки → мочевого пузыря.

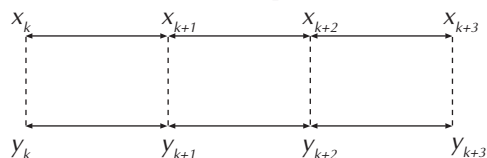
Вернемся к анализу некоторых уникальных математических свойств системы, параллельно определяя их биологические значения.

Свойство № 1. Каждая последующая справа налево масса органа определяется весовым удвоением, или гравитационной репликацией предыдущего органа. С той же двойной периодичностью слева направо масса органов уменьшается. Так, например, масса двух надпочечников, каждый в среднем по 10 г, составляет весовое значение щитовидной железы 20 г. Этим принципом бинарности можно объяснить, почему парные органы, такие как легкие, головной мозг, почки, яичники, глаза, рассматриваются в системе по одному: удвоение двух легких до четырех или почек до четырех лишило бы гравитационный план построения человека функциональной гармонии.

Свойство № 2. Сумма любых четырех последовательно убывающих членов верхней геометрической прогрессии равна числу нижней геометрической прогрессии, значение которого определяется умножением на индекс подобия (15) наименьшего числа из этих четырех верхних.

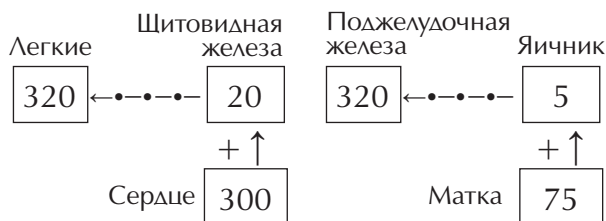
$$\begin{array}{ccccccc} \boxed{2540} & \xrightarrow{+} & \boxed{1280} & \xrightarrow{+} & \boxed{640} & \xrightarrow{+} & \boxed{320} \\ & & & & & & \downarrow = \\ & & & & & & \boxed{4800} \\ \\ \boxed{40} & \xrightarrow{+} & \boxed{20} & \xrightarrow{+} & \boxed{10} & \xrightarrow{+} & \boxed{5} \\ & & & & & & \downarrow = \\ & & & & & & \boxed{75} \end{array}$$

То есть для любого четырехугольника справедливо равенство: $x_k + x_{k+1} + x_{k+2} + x_{k+3} = y_{k+3}$, которое отражает один из видов периодичности системы.



Биологическое значение этого математического свойства можно обозначить как своеобразное гравитационное кодирование, когда сумма четырех весовых значений — квадриплетов верхнего ряда органов специфично транслируется сверху вниз на определенный орган нижнего ряда. Например, сумма гравитационного и эндокринного потенциала вилочковой железы (40), щитовидной железы (20), надпочечника (10) и яичника (5) транслируется на матку (75). Впрочем, кодирование может

осуществляться и снизу вверх диплетно: сумма весовых значений органов, находящихся в одной группе, дает возможность определить орган, находящийся в верхнем ряду левее этой группы на четыре позиции.



Свойство № 3. Для любого квадрата $x_k, x_{k+1}, y_{k+1}, y_k$ справедливо равенство:

$$\frac{x_k + x_{k+1} + y_k + y_{k+1}}{y_k} = 1,6.$$

Например: (легкие (320) + селезенка (160) + костный мозг (2400) + кровь (4800)) : кровь (4800) = 1,6.

Биологическое значение этого феномена можно оценить, последовательно определяя гравитационные и функциональные значения стоящих рядом двух групп, имеющих в структуре связей соотношение «золотой», или, как ее еще называли, Божественной пропорции, для которой ключевым является число 1,6. Из четырех органов в этом квадрате один будет, исходя из формулы, гармонизирующим знаменателем.

В сущности, каждый орган нижнего ряда системы может считаться гармонизирующим знаменателем в своем квадрате и определяться наибольшей массой в четверке составляющих.

Пропорциональность, определяемая «золотым сечением», считается идеально гармонической в природе. Оптимальное благополучие организма человека многие исследователи связывают с этим соотношением [7]. Поэтому кодовая периодичность данной системы позволяет считать ее в высокой степени гармоничной.

На всем протяжении двух рядов системы любой квадриплет содержит внутри себя код «золотого сечения»:

$$\frac{x_k}{x_{k+1} + x_{k+s}} = \frac{x_{k+1} + x_{k+s}}{x_{k+2} + x_{k+s}}. \text{ Например: } \frac{40}{20+5} = \frac{20+5}{10+5} = 1,6.$$

$$\frac{600}{300+75} = \frac{300+75}{150+75} = 1,6 \text{ и т. д.}$$

На логической основе предоставленных вычислений, рассуждений и сопоставлений можно сделать следующие обобщения.

Весовые значения внутренних органов человека составляют периодическую систему, состоящую из двух комплементарных рядов геометрических прогрессий, симметрия подобия и пропорциональность которых образует гравитационно-трансляционные и морфофункциональные связи всего организма.

Верхний ряд органов секреторно-железистого типа, обладающий иммуноэндокринными свойствами, состоит в комплементарно-функциональных взаимоотношениях с нижним органом-тканевым рядом, имеющим векторную направленность аквапереноса и термопериодичность.

Бинарность системы и репликационное удвоение весовых значений с перечисленными выше признаками трансляционного кодирования позволяет назвать ее новым термином — гравитосомой из-за очевидного сходства ее с хромосомой и ДНК.

Весьма возможен гравитационный кроссинговер вследствие деления верхнего ряда на нижний по вертикале V группы и затем умножения крест-накрест нижнего ряда органов I–V групп на верхний ряд VI–XII групп с получением гормонально-тканевой гравитосомы. Умножение верхнего ряда значений органов I–V групп на нижний ряд VI–XII групп с высоким градиентом интенсивности обмена веществ воспроизводит органную гравитосому.

Наше предположение о том, что гравитосома имеет проективную связь с генами, определяющими массу и расположение органов в организме человека, будет закономерным и в высокой степени вероятным, особенно после подкрепления данной системы двумя проекционно-диагностическими системами, которые используют врачи столетиями.

Топографическое подтверждение правомочности построения данной периодической системы мы находим в расположении проекционных точек пульса на левой и правой руках, используя труды профессора традиционной китайской медицины В. Г. Начатого [8]. Также сотрудниками Бурятского научного центра СО РАН, изучающими тибетскую медицину, подтверждена и уточнена достоверная локализация пульсовых проекций органов на радиальных артериях лучезапястных суставов левой и правой рук человека [9]. «А почему здесь? Конечно, пульс есть везде, но здесь сосуд лежит на плотном месте и похож на исток реки в половодье. Пульсы в более отдаленных точках похожи на речи купцов из дальних стран (то есть не понять, что в

их речах правда и что ложь). А здесь слышно отчетливо, как в летнюю ночь», — образно и убедительно повествует о пульсе классический источник тибетской медицины «Чжуд-ши» [10].

Сопоставив данные пульсовой диагностики с нашей системой, мы обнаружили почти полное соответствие органов верхнего ряда системы пульсовым точкам на правой руке, тогда как органы нижнего ряда системы вбирают пульсовые проекции на левой руке.

Сосредоточение пульсовых проекций на каждом из запястий рук, в сущности, образует центр гравитосомного веретена, удерживающего экваториально, как в метафазе деления клеток, каждый орган двух комплементарных рядов периодической системы.

Кожа, желудок, легкие, селезенка, поджелудочная железа, вилочковая железа, надпочечник, яичник, эпифиз — органы верхнего ряда системы имеют свое глубокое или поверхностное местонахождение в колебаниях на радиальных артериях лучезапястных суставов правой руки, как показано на рис. 2.

Сердце, сосуды, нервы, кишечник, печень, кости, предстательная железа, мочевой пузырь, почка, костная система, спинной мозг и голов-

ной мозг — органы нижнего ряда системы диагностируют по пульсу на левой руке.

Лимфа и мочеточник из верхнего ряда не обозначены в имеющейся литературе по пульсовой диагностике. Но поскольку совпало большинство других органов, можно уверенно прогнозировать их расположение на проекциях пульса правой руки. Щитовидная железа, единственный орган, не совпадающий с проекцией пульса верхнего ряда, и определяется на левой руке.

Иридология, как диагностическая система, имеет отношение к нашей системе, подтверждая ее упорядоченность расположением проекций на радужке глаз человека. Если мы посмотрим на карту иридопроекций, то обратим внимание, что органы верхнего ряда системы с гормональной функцией (гипофиз, эпифиз, поджелудочная железа, тимус, щитовидная железа, яичники, надпочечники, селезенка, легкие) располагаются в гуморальной зоне вокруг автономного кольца. Иммунная зона желудка и кишечника, имеющего обширную сеть лимфатической ткани, располагается между автономным кольцом и зрачком, тогда как другие органы располагаются в наиболее обширной зоне, начиная от автономного кольца и доходя до

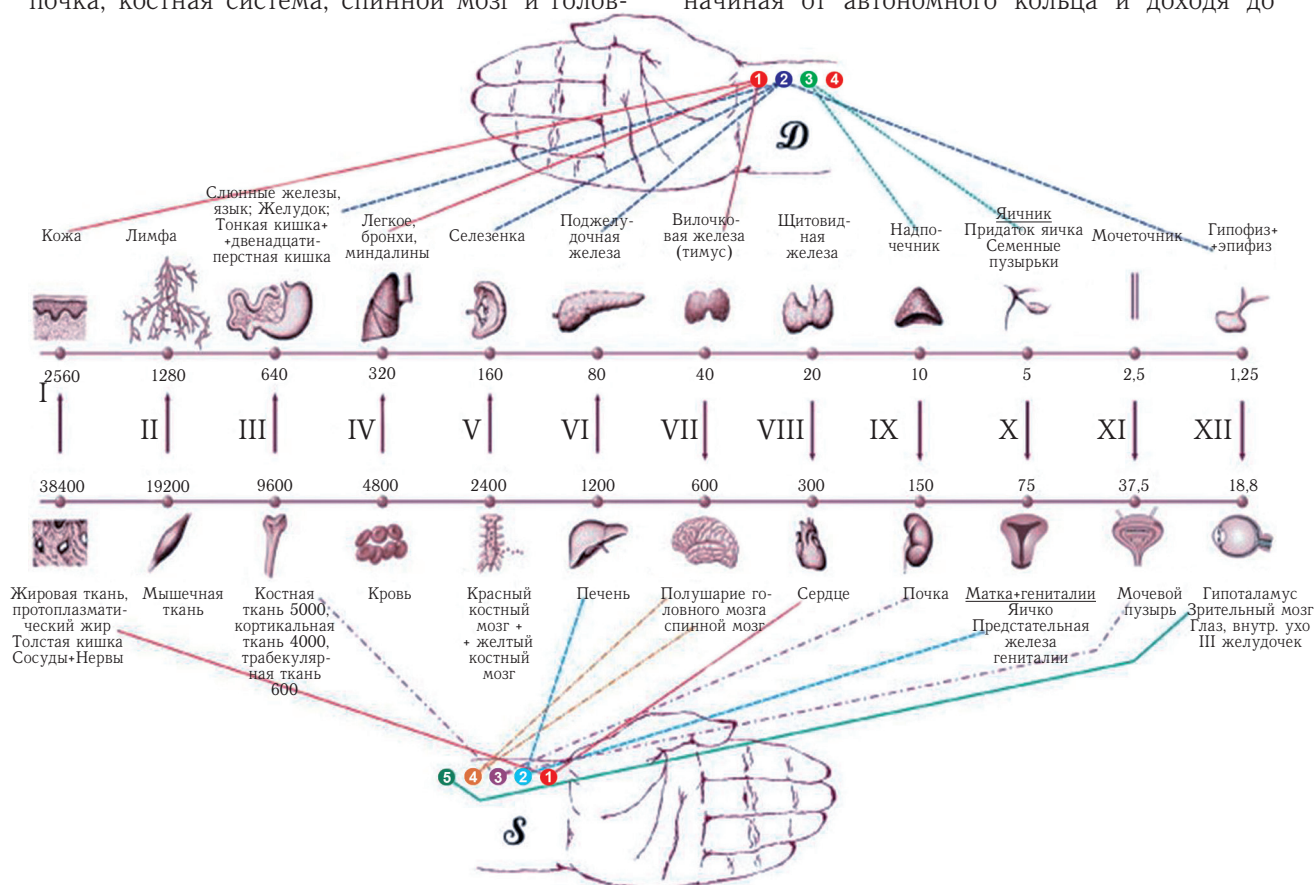


Рис. 2. Сопоставление пульсовых проекций органов человека и гравитосомы

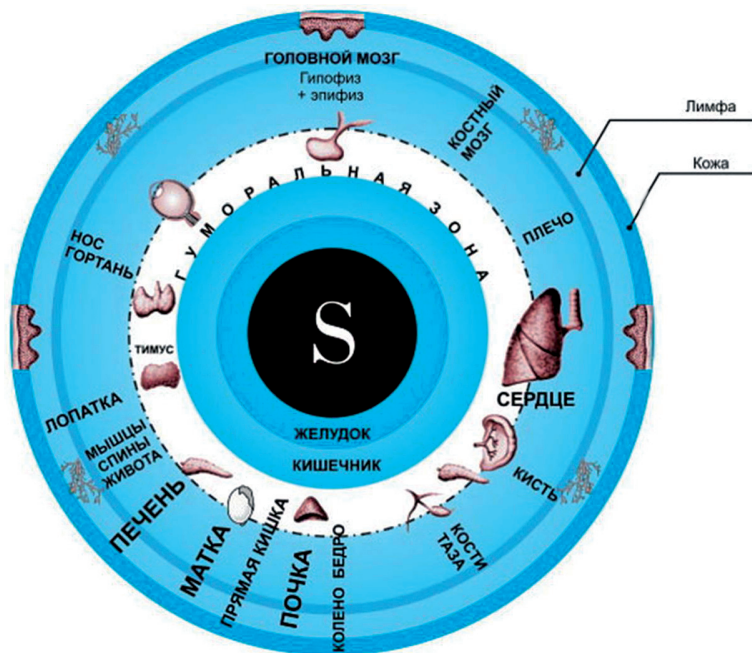


Рис. 3. Сопоставление иридологических проекций с распределением органов на гравитосоме

периферии, где закономерно проецируется элиминационная система кожи и лимфы по всей окружности радужки [11] (рис. 3).

Весь концептуальный материал на данную тему невозможно вместить в одну статью, но на основании изложенного можно сделать следующие выводы.

Представляется возможным рассматривать человеческий организм как многофункциональную гравитационную систему, весовые зна-

чения внутренних органов которой составляют две уникальные геометрические прогрессии, периодичность и функциональная комплементарность которых составляет гомеостатическую матрицу морфофункциональных и генетических связей всего организма.

Система имеет коды гравитационного транслирования верхнего ряда органов с преимущественно иммуно-эндокринными свойствами к термопериодичному нижнему ряду с векторным градиентом аквапереноса. Гармоничные весовые отношения, в том числе по коду «золотого сечения», сочетаются с функциональным протекционированием по 12 группам системы. Бинарное расположение органов системы подтверждается разграничением проекций органов на пульсовых точках левой и правой руки и топографией проекций на радужке глаз человека.

В свою очередь, система гравитационной периодичности внутренних органов предоставляет одно из ключевых обоснований пульсовой диагностики, практикуемой врачами более двух тысяч лет.

По всей видимости, данная система открывает возможности в исследовании гравитационного гомеостаза, векторной медицины, гравитационной биоритмологии, гравитационной генетики, пульсовой диагностики.

Литература

1. Судаков К. В. Основы физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1983. С. 10.
2. Инькова А. Н. О чем говорят анализы. Нормы лабораторных и функциональных показателей здорового человека. Масса органов условного человека. Ростов на/Д: Феникс, 2002. С. 3–4.
3. Мартиросов Э. Г., Николаев Д. В., Руднев С. Т. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006.
4. Покровский В. М., Коротыко Г. Ф. Физиология человека.
5. Комарова Л. Г., Алексеева О. П. Новые представления о функции слюнных желез в организме. Н/Новгород, 1994. С. 26.
6. Гомеостаз. М.: Медицина, 1981. С. 223.
7. Кидалов В. Н. Очищение крови. Принципы «золотого сечения» в методах гармонизации здоровья. СПб.: ИД «Нева», 2003.
8. Начатой В. Г. Традиционная китайская медицина. Дифференциальная диагностика внутренних болезней. СПб.: СПб ГМУ, 1997. С. 116.
9. Ващенко А. М., Киргуев П. Д. Диагностика по пульсу. Ростов н/Д: Феникс, 2006. С. 77–82.
10. Чжуд-ши. Новосибирск: Наука, 1988. С. 151.
11. Джексон-Мейн Питер. Иридодиагностика для всех. М.: Росмэн, 2005. С. 72.

A. N. Pchelovodov

Clinic of Dr. Pel, St. Petersburg

Gravitational periodicity of internal organs

Weight values of the internal organs of a human being form a periodic system, consisting of two unique geometric progressions, symmetry of similarity and the balance of which make a gravitational matrix of morphological relations and transmitting codes. Functional distribution of the organs in the upper and the lower ranks of the system is consistent with the data of the puls diagnostics and iridodiagnostics.

Key words: periodic system, geometric progression, gravitosoma

Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации медицинских работников на 2014 г.

Главное медицинское управление Управления делами президента Российской Федерации

5 февраля

«Генитальные инфекции и патология шейки матки: клиническая картина, диагностика, лечение»

Председатель и научный руководитель: профессор **В. Н. Прилепская**, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ. **Место проведения:** здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9.

14 февраля

I Российская научно-практическая конференция «Клиническая сомнология»

Организатор: Межрегиональная общественная организация «Ассоциация сомнологов», ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД президента РФ. Президент конференции: профессор **Р. В. Бузунов**, президент Межрегиональной общественной организации «Ассоциация сомнологов», заведующий отделением медицины сна ФГБУ Клинический санаторий «Барвиха» УД президента РФ, кафедра медицинской реабилитации, лечебной физкультуры, физиотерапии и курортологии ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД президента РФ. Научно-консультативный совет: **В. Н. Абросимов, В. Ф. Казаков, С. В. Клеменков, А. Н. Куликов, А. Ю. Литвин, О. В. Лышова, А. М. Найдич, В. Э. Олейников, И. Е. Чазова**. **Место проведения:** ЦДУ РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

25 февраля

III Научно-практическая конференция по иммунологии «Аутоиммунные и инфекционные заболевания»

Председатель и научный руководитель: профессор **Ю. П. Резников**, главный внештатный специалист по клинической иммунологии ГМУ УД президента РФ, научный руководитель по иммунологии ФГБУ Поликлиника № 1 УД президента РФ. **Место проведения:** здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9.

12 марта

XVII Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии в современном мире»

Председатель и научный руководитель: профессор **В. И. Шмырев**, главный невролог ГМУ УД президента РФ, заведующий кафедрой неврологии ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД президента РФ. **Место проведения:** ЦДУ РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

21 марта

XIX Научно-практическая конференция «Фармакотерапия болезней уха, горла, носа с позиций доказательной медицины»

Председатели и научные руководители: профессор **А. С. Лопатин**, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ Поликлиника № 1 УД президента РФ, президент Российского общества ринологов; профессор **В. С. Козлов**, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД президента РФ; чл.-кор. РАМН **Г. З. Пискунов**, главный специалист по оториноларингологии ГМУ УД президента РФ. **Место проведения:** здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9.

2–5 апреля

III Российский мастер-класс с международным участием «Современная функциональная ринохирургия»

Председатель и научный руководитель: профессор **А. С. Лопатин**, научный руководитель по оториноларингологии ФГБУ Поликлиника № 1 УД президента РФ, президент Российского общества ринологов. **Место проведения:** Клиническая больница № 1 УД президента РФ (Волынская).

24 апреля

XV Юбилейная научно-практическая конференция «Фармакотерапия аллергических заболеваний с позиций доказательной медицины»

Председатель и научный руководитель: профессор **Л. А. Горячкина**, главный аллерголог ГМУ УД президента РФ, заведующая кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ. **Место проведения:** ЦДУ РАН, Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

20 мая

VI Научно-практическая конференция по офтальмологии

Председатели и научные руководители: академик РАМН **С. Э. Аветисов**, главный офтальмолог ГМУ УД президента РФ, директор ФГБУ Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН; профессор **В. П. Еричев**, заместитель директора по научной работе ФГБУ Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН; профессор **И. Э. Иошин**, заведующий отделением офтальмологии ФГБУ Клиническая больница № 1 УД президента РФ. **Место проведения:** здание правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9.

Управление делами президента РФ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
Учебно-научный медицинский центр

Кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии
121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21; 8(499) 140-20-78
119002 Москва, ул. Сивцев вражек д. 26/28; тел./факс 8(499) 252-75-22
Unmc-derma@yandex.ru

Глубокоуважаемые коллеги!

Кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами президента РФ организует и проводит на внебюджетной основе все виды (аспирантура, ординатура, интернатура, профессиональная переподготовка, общее и тематическое усовершенствование) послевузовского и дополнительного образования врачей по направлениям:

- дерматовенерология;
- косметология;
- микология.

По заявкам слушателей проводятся **циклы тематического усовершенствования:**

- Инъекционные технологии в косметологии (72 ч);
- Коррекция инволюционных изменений лица. Возможности инъекционных методик (72 ч);
- Аппаратные методы лечения в косметологии (72 ч);
- Инфекции, передаваемые половым путем, как междисциплинарная проблема (72 ч, 144 ч);
- Хирургические методы в дерматовенерологии (72 ч);
- Современные методы диагностики и лечения в дерматовенерологии (72 ч);
- Микозы в амбулаторно-поликлинической практике (72 ч).

Приглашаем врачей смежных специальностей (***акушеров-гинекологов, урологов, инфекционистов, врачей клинической лабораторной диагностики, врачей лечебных специальностей ЛПУ***) на **междисциплинарные циклы тематического усовершенствования:**

- Вульвовагинальная патология и эстетика: диагностика, кольпоскопия, лечение, коррекция (72 ч);
- Актуальные вопросы лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и сифилиса. Клиническая интерпретация результатов исследований (72 ч);
- Инфекции, передаваемые половым путем (72 ч);
- Молекулярно-биологические методы диагностики в практике клинициста: возможности методов, ограничения, клиническая интерпретация результатов исследований (72 ч).

Для удобства слушателей циклы проводятся не только очно непрерывно, но и в форме прерывистого обучения (2–3 раза в неделю в удобное для слушателей время, общая продолжительность обучения составляет 72 ч).

Приглашаем врачей на практические мастер-классы по актуальным проблемам дерматовенерологии, микологии и косметологии:

- Новый неаблятивный метод лазерного лечения и омоложения в гинекологии (6 ч);
- Радиоволновая хирургия в гинекологической практике (6 ч);
- Папилломавирусная инфекция: патология шейки матки и кольпоскопия (18 ч);
- Радиоволновые технологии безоперационного лифтинга кожи (Pelleve) (6 ч);
- Радиоволновые и высокочастотные методы деструкции новообразований кожи (8 ч);
- Сифилис в практике акушера-гинеколога (6 ч);
- Диагностика сифилиса в XXI в.: вопросы и ответы (6 ч);
- Плазмолифтинг в дерматовенерологии и косметологии (6 ч);
- Диагностика и лечение кожных болезней у детей грудного и раннего детского возраста (6 ч).

План проведения циклов усовершенствования и мастер-классов на сентябрь-декабрь 2013 г.

Наименование цикла, контингент слушателей	Период проведения цикла	Продолжительность обучения, ч	Стоимость, руб.
КОСМЕТОЛОГИЯ в соответствии с приказами Минздравсоцразвития РФ № 705Н от 09.12.08, № 415Н от 07.07.09, № 581Н от 12.08.09	10.09–30.12	576	90 000
ИНЪЕКЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В КОСМЕТОЛОГИИ косметологи ЛПУ	17.09–30.09	72	12 000
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ И ЭСТЕТИКА: ДИАГНОСТИКА, КОЛЬПОСКОПИЯ, ЛЕЧЕНИЕ, КОРРЕКЦИЯ акушеры-гинекологи, урологи, дерматовенерологи, косметологи	30.09–12.10	72	18 000
КОРРЕКЦИЯ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИЦА. ВОЗМОЖНОСТИ ИНЪЕКЦИОННЫХ МЕТОДИК косметологи ЛПУ	02.10–15.10	72	12 000
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ дерматовенерологи ЛПУ	22.10–19.11	144	15 000
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИППП И СИФИЛИСА. КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ дерматовенерологи, инфекционисты, гинекологи, урологи, врачи КДЛ	04.10–17.10	72	15 000
МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА: ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ, ОГРАНИЧЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ дерматовенерологи, инфекционисты, гинекологи, урологи, врачи КДЛ, врачи лечебных специальностей ЛПУ	4.11–15.11	72	15 000
АППАРАТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В КОСМЕТОЛОГИИ косметологи, дерматовенерологи, физиотерапевты ЛПУ	12.11–25.11	72	10 000
МАСТЕР-КЛАССЫ			
НОВЫЙ НЕАБЛЯТИВНЫЙ МЕТОД ЛАЗЕРНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОМОЛОЖЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ акушеры-гинекологи, дерматовенерологи, косметологи	18.09, 16.10 20.11, 18.12	6	8 000
СИФИЛИС В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры	20.09, 22.10 20.11, 26.12	6	5 000
ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ПАТОЛОГИЯ ШЕЙКИ МАТКИ И КОЛЬПОСКОПИЯ акушеры-гинекологи	30.09, 02.10	18	9 000
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КОЖНЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА дерматовенерологи, неонатологи, педиатры	25.09, 23.10 21.11, 19.12	6	5 000
ПЛАЗМОЛИФТИНГ В ДЕРМАТОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ дерматовенерологи, косметологи, трихологи	27.09, 17.10 15.11, 13.12	6	10 000
РАДИОВОЛНОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ БЕЗОПЕРАЦИОННОГО ЛИФТИНГА КОЖИ косметологи, дерматовенерологи	10.10, с 11.10 по мере комплектования групп	6	5 000

РАДИОВОЛНОВЫЕ И ВЫСОКОЧАСТОТНЫЕ МЕТОДЫ ДЕСТРУКЦИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ дерматовенерологи, косметологи, хирурги	15.10, с 16.10.13 по мере комплек- тования групп	8	8 000
ДИАГНОСТИКА СИФИЛИСА В XXI ВЕКЕ: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ дерматовенерологи, инфекционисты, врачи КДЛ, врачи лечебных специальностей ЛПУ	24.09, 24.10 28.11, 18.12	6	5 000
РАДИОВОЛНОВАЯ ХИРУРГИЯ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ акушеры-гинекологи, дерматовенерологи, хирурги	30.10, с 01.11 по мере комплек- тования групп	6	7 000

По заявкам слушателей, сроки проведения мастер-классов могут изменяться, возможно последовательное обучение на нескольких мастер-классах.

Принимаются заявки на проведение **выездных** циклов общего и тематического усовершенствования, а также **мастер-классов** по актуальным проблемам дерматовенерологии, косметологии, клинической микологии.

После обучения слушателям выдается сертификат специалиста и/или свидетельства государственного и установленного образца.

Иногородние слушатели циклов обучения ФГБУ УНМЦ УДП РФ размещаются в общежитии и гостиницах Управления делами президента РФ.

Дополнительная информация: www.unmc.su

Для упорядочения комплектации циклов убедительно просим направлять заявки на кафедру дерматовенерологии, микологии и косметологии (заявки в произвольной форме на имя заведующего кафедрой с указанием контактной информации). E-mail: unmc-derma@yandex.ru

По вопросам обучения на циклах общего усовершенствования (144 ч) и профессиональной переподготовки обращаться: 8 (499) 141-04-71, заведующая учебно-методическим отделом — **Любовь Андреевна Лосева**.

По вопросам обучения и зачисления на циклы тематического усовершенствования и мастер-классы обращаться: 8 (926) 306-97-26, 8 (499) 140-20-78 доб.761228, **Раиса Александровна Гарипова**.

Заведующая кафедрой проф. докт. мед. наук **Елена Валериевна Липова**
Заведующая учебной частью доц. канд. мед. наук **Ирина Ивановна Глазко**
E-mail: unmc-derma@yandex.ru (кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии). Тел./факс: 8 (499) 141-20-78, доб. 76151, каб. 303.